

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

155

Année 1907

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le mercredi 13 février 1907, à 1 heure

Par LOUIS LAEDERICH

Né à Caen (Calvados), le 20 novembre 1878

Interne lauréat des hôpitaux

(Médaille d'or 1906)

DES MODIFICATIONS DU FOIE

CONSÉCUTIVES

AUX ALTÉRATIONS RÉNALES

(ÉTUDE EXPÉRIMENTALE)

Président : M. LANDOUZY, professeur.

*Juges : MM. BLANCHARD,
 BRISSAUD, } professeurs.
 LAUNOY, agrégé.*

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1907

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen..... M. DEBOVE.
Professeurs MM.

Anatomie.....	POIRIER.
Physiologie.....	Ch. RICHET.
Physique médicale.....	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.....	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.....	R. BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BOUCHARD
Pathologie médicale.....	{ HUTINEL.
Pathologie chirurgicale.....	{ BRISSAUD.
Anatomie pathologique.....	{ LANNELONGUE.
Histologie.....	{ CORNIL.
Opérations et appareils.....	{ MATHIAS DUVAL.
Pharmacologie et matière médicale.....	{ SEGOND.
Thérapeutique.....	{ POUCHET.
Hygiène.....	{ GILBERT.
Médecine légale.....	{ CHANTEMESSE.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	{ THOINOT.
Pathologie expérimentale et comparée.....	{ DEJERINE.
	{ ROGER.
	{ HAYEM.
Clinique médicale.....	{ DIEULAFOY.
	{ DEBOVE.
	{ LANDOUZY.
	{ GRANCHER.
Clinique des maladies des enfants.....	JOFFROY.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.....	GAUCHER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	RAYMOND.
Clinique des maladies du système nerveux.....	LE DENTU.
Clinique chirurgicale... ..	{ TERRIER.
	{ BERGER.
	{ RECLUS.
Clinique ophtalmologique.....	DE LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	ALBARRAN.
Clinique d'accouchements.....	{ PINARD.
	{ BUDIN.
Clinique gynécologique.....	{ POZZI.
Clinique chirurgicale infantile.....	{ KIRMISSON.
Clinique thérapeutique.....	{ ROBIN

Agrévés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
AUVRAY	DESGREZ.	LAUNOIS.	POTOCKI.
BALTHAZARD.	DUPRÉ.	LEGRY.	PROUST.
BEZANÇON.	DUVAL.	LEGUEU.	RENON.
BRANCA.	FAURE.	LEPAGE.	RICHAUD.
BRINDEAU.	GOSSET.	MACAIGNE.	RIEFEL. <i>Chef des</i>
BROCA (ANDRÉ).	GOUGET.	MAILLARD.	<i>travaux anatomiques</i>
CARNOT.	GUIART.	MARION.	TEISSIER.
CLAUDE.	JEANSELME.	MAUCLAIRE.	THIROLOIX.
CUNEO.	LABBÉ.	MÉRY.	VAQUEZ.
DEMELIN.	LANGLOIS.	MORESTIN.	WALLICH.

Secrétaire de la Faculté : M. DESTOUCHES.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A LA MÉMOIRE DE MON FRERE

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR LANDOUZY

*Hommage de respectueuse
et profonde reconnaissance*

A MES MAITRES D'INTERNAT

M. LE PROFESSEUR LANDOUZY

(Internat, médaille d'or, 1906-1907).

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LAUNOIS

(Externat, 1900-1901. — Internat, 1905-1906).

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CHAUFFARD

(Externat, 1901-1902. — Internat, 1904-1905).

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ RÉNON

(Internat, 1903-1904).

M. LE DOCTEUR A. LESAGE

(Internat, 1903).

*Témoignage de bien vive gratitude et de
respectueux attachement.*

A LA MÉMOIRE DU PROFESSEUR TILLAUX

(Internat, 1902-1903).

A MES AUTRES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MM. LES PROFESSEURS AGRÉGÉS J.-L. FAURE, MARCEL LABBE,
MACAIGNE, MAYGRIER.

MM. LES DOCTEURS G. BROUARDEL, LESNÉ, WIART.

A M. LE DOCTEUR LÉON BERNARD

Avec l'expression de toute ma reconnaissance.

A MES MAÎTRES DANS LES LABORATOIRES

MM. BINOT, DOMINICI, RIEFFEL

A LA MÉMOIRE DU DOCTEUR GOMBAULT

A MES MAÎTRES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE
DE ROUEN

MM. LES PROFESSEURS CERNE, BATAILLE

M. LE PROFESSEUR-SUPLÉANT A. JEANNE

M. LE DOCTEUR CH. NICOLLE

DIRECTEUR DE L'INSTITUT PASTEUR DE TUNIS

A MES AMIS

LES DOCTEURS H. DARRÉ ET H. RUBENS-DUVAL.

INTRODUCTION

L'organisme, même à l'état normal, est constamment soumis à toute une série d'intoxications du fait de la désassimilation et de l'usure cellulaires, ainsi que de l'absorption intestinale. Sans cesse il doit se débarrasser des nombreux produits toxiques qui prennent naissance dans les tissus ou qui sont absorbés par la muqueuse intestinale : il s'en débarrasse soit en les éliminant en nature, soit en les transformant.

De nombreux organes entrent ici en jeu : certains agissent surtout comme organes d'excrétion et d'élimination : ce sont les poumons, la peau, la muqueuse digestive ; d'autres agissent en transformant les substances toxiques : ce sont les glandes vasculaires sanguines, glandes surrénales, corps thyroïde, peut-être les organes hématopoïétiques. Mais le rôle principal dans la lutte de l'organisme contre l'intoxication revient sans conteste aux reins et au foie. Ce sont les principaux organes dépurateurs qui agissent l'un et l'autre à la fois en transformant et en éliminant au dehors les substances toxiques que leur apporte le sang.

A première vue, le rôle dépurateur du rein est le plus apparent : l'excrétion de l'urine d'une part, et d'autre part les accidents que provoque la suppression de la fonction rénale, le mettent en pleine lumière.

Mais, en réalité, le rôle du foie ne le lui cède en rien : par

la sécrétion biliaire, cette glande élimine encore plus de substances toxiques que le rein par la sécrétion urinaire, et encore n'est-ce là qu'un des modes de son activité antitoxique. Le foie, placé comme une barrière sur le trajet du sang qui vient de l'intestin, arrête un grand nombre des substances nocives, minérales ou organiques, que charrie le sang ; il peut les emmagasiner, puis les rendre peu à peu et par petites quantités, à la circulation, ou bien les éliminer par la bile, ou encore leur faire subir des modifications chimiques qui atténuent ou annihilent leur toxicité.

Ainsi le foie joue un rôle capital dans la protection de l'organisme contre les intoxications ; à ce point de vue, il est l'auxiliaire le plus important des reins. Plus que tous les autres organes, les reins et le foie présentent une synergie fonctionnelle, une solidarité physiologique extrêmement étroites. Or, la solidarité qui relie ces organes à l'état physiologique se retrouve à l'état pathologique ; l'insuffisance de l'un de ces organes laissant s'accumuler les substances toxiques dans l'organisme augmente nécessairement le travail de l'autre : foie et reins agissent donc dans une certaine mesure comme organes vicariants.

Le retentissement des lésions et des troubles fonctionnels hépatiques sur le rein a été l'objet d'assez nombreuses recherches ; depuis longtemps les cliniciens avaient signalé la fréquence et l'importance des lésions rénales chez les hépatiques et particulièrement chez les ictériques ; et la constatation de l'hypertoxicité des urines chez les sujets en insuffisance hépatique (Roger et Surmont) (1) expliquait

(1) SURMONT, Toxicité des urines dans les maladies du foie. *Arch. gén. de méd.*, 1892.

comment les reins, chargés d'éliminer les toxines en quantité exagérée, pouvaient être à leur tour lésés par ces toxines ; d'ailleurs, bientôt l'expérimentation avec MM. Gaucher (1), Pawlow (2), Charrin (3) et surtout Gouget (4), vint reproduire ces lésions rénales consécutives à l'insuffisance hépatique. Enfin les recherches de physiologie expérimentale de MM. Chauffard, Cavasse et Castaigne (5), ont confirmé ces résultats, en démontrant l'existence de troubles de perméabilité rénale chez les hépatiques.

Mais inversement, n'est-il pas logique de penser que les substances toxiques retenues en quantité exagérée dans l'organisme par suite de l'insuffisance de la dépuration rénale, sont capables de déterminer d'importantes réactions de la part du foie, plus que de tout autre organe, en raison de sa fonction antitoxique ?

Or, les travaux sur ce sujet sont encore bien peu nombreux : Hanot (6) le premier, en 1888, a signalé la fréquence

(1) GAUCHER, *Pathogénie des néphrites*. Th. agrégation, 1886 ; et *Rev. de méd.*, 1888, p. 883.

(2) PAWLOW, *Arch. de biol. de St-Petersbourg*, t. II, n° 4, 1893.

(3) CHARRIN, Influence des maladies du foie sur la pathologie du rein. *Sem. méd.*, 14 février 1894.

(4) GOUGET, *De l'influence des maladies du foie sur l'état des reins*. Th. Paris, 1895.

(5) CHAUFFARD, Perméabilité rénale dans les ictères infectieux. *Presse méd.*, 8 janvier 1898 ; CHAUFFARD et CAVASSE, Perméabilité rénale chez les hépatiques. *Presse méd.*, 12 mars 1898 ; CHAUFFARD et CASTAIGNE, Valeur sémiologique de l'épreuve du bleu de méthylène chez les hépatiques. *Soc. méd. des hôp.*, 22 avril 1898 ; CHAUFFARD et CASTAIGNE, L'épreuve du bleu et les éliminations urinaires chez les hépatiques. *Journ. de physiol. et de path. gén.*, 1899, n° 3.

(6) HANOT, Gros foie dans le mal de Bright. *Arch. gén. de méd.*, décembre 1888.

de l'hypertrophie et des lésions hépatiques chez les brightiques et affirmé l'existence d'un rapport de cause à effet entre les lésions rénales et les lésions hépatiques.

Depuis, divers cliniciens ont vérifié la description de Hanot, et quelques expérimentateurs ont signalé, le plus souvent incidemment, des modifications fonctionnelles ou histologiques du foie dans l'urémie. Mais aucune étude d'ensemble n'a encore été faite sur l'état du foie chez les néphrétiques et chez les urémiques.

C'est cette étude que nous avons voulu entreprendre, sur le conseil et avec la collaboration de notre maître et ami, M. Léon Bernard, à qui nous sommes heureux d'exprimer ici toute notre reconnaissance.

Cette étude offre un grand intérêt, car elle touche à une question encore fort discutée : le rôle du foie dans la pathogénie de l'urémie. Sans vouloir intervenir encore dans la discussion de ce problème, nous nous sommes proposé d'étudier tout d'abord de quelle façon retentissent sur le foie les lésions et les troubles fonctionnels du rein. Or cette question est déjà complexe, et ce n'est pas à l'observation clinique et anatomo-pathologique qu'on peut s'adresser directement pour en trouver la solution. En clinique, en effet, il faut tout d'abord avouer notre impuissance actuelle à apprécier d'une façon précise le fonctionnement du foie.

D'autre part, lorsqu'à une autopsie on constate l'existence de lésions rénales et de lésions hépatiques, comment peut-on savoir lesquelles sont primitives, lesquelles sont secondaires ? Comment savoir surtout si toutes deux ne sont pas simultanées et liées toutes deux à la même cause dont les effets ont porté en même temps sur le foie et sur les

reins ? C'est là l'objection principale qui nous empêche de nous adresser en premier lieu à la clinique pour obtenir la solution du problème.

L'expérimentation, au contraire, réalise aisément la condition essentielle, puisqu'elle permet de produire par maints procédés des lésions *exclusivement locales* d'un ou des deux reins. Elle offre en outre l'avantage de permettre d'examiner le foie aux différentes étapes de l'évolution des lésions normales provoquées. Enfin elle permet de recueillir des pièces absolument fraîches, condition impossible à réaliser chez l'homme, et cependant tout à fait indispensable pour étudier les modifications de cytologie fine de la cellule hépatique.

C'est à cette étude expérimentale que nous avons voulu nous limiter dans cette thèse. Nous n'apporterons ici que les résultats de la première étape de nos recherches : la description des modifications histologiques du foie, consécutives à diverses lésions expérimentales du rein, réservant pour plus tard l'étude physiologique expérimentale des modifications du fonctionnement du foie, et la publication de nos documents cliniques relatifs au rôle du foie dans la pathogénie, la symptomatologie et l'évolution de l'urémie.

Nous commencerons par exposer rapidement les données actuellement acquises sur ce sujet par les cliniciens et les expérimentateurs.

Puis, après avoir indiqué les techniques diverses auxquelles nous avons eu recours, nous décrirons les résultats que nous avons obtenus.

CHAPITRE PREMIER

EXPOSÉ DES TRAVAUX ANTÉRIEURS

L'histoire des altérations hépatiques d'origine rénale n'est pas de date ancienne. Plusieurs auteurs, il est vrai, ont depuis longtemps signalé, dans des comptes-rendus d'autopsies de brightiques, des hypertrophies du foie ou des cirrhoses. Mais ils ont noté cette coïncidence des deux lésions sans songer à la possibilité d'une relation de cause à effet entre elles.

HANOT (1), en 1888, émet pour la première fois l'opinion que les lésions du foie, qu'il constate si fréquemment à l'autopsie des brightiques, sont liées directement à l'insuffisance rénale, et il crée l'expression de *Foie brightique*. Ses idées sont exposées dans la thèse de son élève GAUME (2).

D'après ces auteurs, le foie est fréquemment atteint au cours du mal de Bright, et cela indépendamment de tout trouble du fonctionnement du cœur.

« Cliniquement, cette atteinte du foie se traduit par une augmentation de volume plus ou moins considérable de l'organe, par un sentiment de tension et de gêne dans l'hypochondre droit, pouvant, dans certains cas, arriver jusqu'à

(1) HANOT, Gros foie dans le mal de Bright, *Arch. gén. de méd.*, décembre 1888.

(2) GAUME, *Contribution à l'étude du foie brightique*. Thèse Paris, 1889.

une dyspnée intense. L'hypertrophie du foie est surtout marquée chez les brightiques polyuriques, et paraît parfois osciller parallèlement à la polyurie, mais toujours elle est définitive et persiste jusqu'à la mort.

« Anatomiquement, les lésions sont peu apparentes à l'œil nu, l'augmentation de volume mise à part ; elles consistent principalement en une pâleur spéciale du tissu hépatique, surtout frappante sur les coupes, qui sont lisses, comme oedémateuses et paraissent avoir été lavées. Au microscope, les capillaires du lobule sont notablement élargis, plutôt par suite du retrait des cellules que sous l'influence de la tension du sang, car on n'y trouve pas d'accumulation de globules rouges. Cette ectasie capillaire est diffuse et porte sur tout le lobule. Les cellules hépatiques sont constamment altérées, mais à des degrés divers ; elles semblent se fusionner entre elles ; les noyaux sont considérablement hypertrophiés, le protoplasma est granuleux, fragmenté en petites masses hyalines, très réfringentes ; souvent il est creusé de vacuoles plus ou moins spacieuses, dont l'accumulation en certains points peut faire croire à un examen superficiel, à la présence de la graisse. Enfin, dans quelques cellules, le protoplasma a complètement disparu, il ne reste que la membrane limitante, à la face interne de laquelle est accolé un noyau un peu moins énergiquement coloré que les autres. Les espaces portes sont sains ; pas de prolifération conjonctive. »

L'hypertrophie du foie, d'après Hanot et Gaume résulterait de l'effort fait par cet organe, pour suppléer à l'insuffisance du rein, en raison de sa fonction antitoxique. Lorsqu'éclatent les accidents urémiques, la cellule hépatique

est vaincue, et présente les altérations décrites ci-dessus. M. Gaume ajoute qu'il a entrepris, sous la direction de M. Roger, de reproduire expérimentalement ces lésions : « il a, par des procédés divers, produit chez des animaux, des lésions rénales ; chez ceux qui sont morts, il a pu constater dans le foie des lésions qui rappellent un peu celles trouvées chez l'homme ». Mais il ne donne aucun autre détail et aucune de ses expériences n'a jamais été publiée.

La description clinique donnée par Hanot et Gaume a été depuis fréquemment vérifiée et l'hypertrophie du foie, chez les brightiques, est aujourd'hui bien connue. On la trouve mentionnée dans nombre d'observations (1). D'autre part, les cliniciens insistent sur l'importance des affections hépatiques comme cause favorisant l'éclosion de l'urémie au cours des néphropathies (2). M. LÉON BERNARD (3), particulièrement, insiste sur le rôle capital de l'insuffisance hépatique dans la pathogénie de certains accidents considérés comme urémiques.

Mais nous n'avons pu trouver aucune étude systématique, soit clinique, soit anatomo-pathologique, sur l'état du foie au cours des néphrites ou dans l'urémie ; dans les traités les plus récents, les lésions hépatiques sont à peine signalées. Par contre, dans l'éclampsie, état qui offre tant d'analogies cliniques avec l'urémie, divers auteurs, parmi lesquels il convient de citer surtout MM. PILLIET et BOUFFE DE SAINT-

(1) LEGENDRE, De quelques gros foies. *Sem. méd.*, 1897, n° 3.

(2) DEBOVE, Recherches sur l'urémie d'origine hépatique. *Soc. méd. des hôpitaux*, 9 février 1883.

(3) LÉON BERNARD, *Les fonctions du rein dans les néphrites chroniques*, Th. de Paris, G. Steinheil, 1900.

(4) PILLIET, Le foie des éclamptiques. *Soc. de Biol.*, 1888 ; *Soc. anat.*, 1890, p. 218 ; *Gaz. hebdomadaire*, juillet 1890.

BLAISE (1) qui ont mis en évidence l'importance et la constance des lésions hépatiques associées aux lésions rénales.

Mais la pathogénie de l'éclampsie n'est pas moins complexe, assurément, que celle de l'urémie ; et, comme nous l'avons exposé plus haut, les données cliniques, si importantes qu'elles soient, sont impuissantes à démontrer les rapports de cause à effet qui peuvent exister entre les lésions rénales et les lésions hépatiques.

Les recherches de physiologie expérimentale auxquelles il fallait s'adresser pour obtenir cette démonstration sont déjà assez anciennes et assez nombreuses : plusieurs auteurs, par des méthodes diverses, ont reconnu des modifications du fonctionnement hépatique au cours de l'urémie expérimentale.

Déjà en 1880, POPOFF (2) avait signalé l'accumulation de grandes quantités d'urée dans le foie après la ligature des artères rénales et surtout des uretères ; quelques années plus tard, son élève MICHAÏLOW (3) reconnaît qu'après une double ligature uretérale, une notable quantité d'urée s'élimine par la bile, tandis que les autres produits de sécrétion hépatique, pigments, substances extractives, et notamment l'acide taurocholique, diminuent bientôt, traduisant un affaiblissement rapide de l'activité de la glande.

(1) BOUFFE DE SAINT-BLAISE, *Lésions anatomiques que l'on trouve dans l'éclampsie puerpérale*. Th. de Paris, G. Steinheil, 1890.

(2) POPOFF, Sur les conséquences de la ligature des uretères et des artères rénales chez les animaux. *Virchow's Arch.*, 1880. Bd. 22, Ht. 1, p. 67.

(3) MICHAÏLOW, Action de la ligature des uretères sur la sécrétion et la composition de la bile. *St-Petersb. med. Woch.*, 11/23 janvier 1892, n° 2, p. 16.

En 1887, M. ROGER (1), dans sa thèse, étudie l'action antitoxique du foie en comparant les doses mortelles de différents poisons, suivant qu'on les injecte dans la circulation générale ou dans la veine porte ; par cette ingénieuse méthode, il démontre que le foie arrête une quantité considérable de poisons urinaires, puisque la dose d'urine mortelle par injection dans la veine porte est double de la dose mortelle par injection dans une veine périphérique ; cette action d'arrêt ne porte pas sur les sels minéraux (potasse et soude), mais seulement sur les poisons organiques, notamment les sels d'ammoniaque à acide organique.

M. Roger établit en outre que la fonction antitoxique du foie est liée à la présence de glycogène dans la glande et qu'il existe un parallélisme entre la fonction glycogénique et la fonction antitoxique du foie.

Plus récemment, en 1902, M. GOUGET (2) a utilisé le procédé de M. Roger pour montrer que le foie exerce sur l'urée injectée dans la veine porte la même action qu'il exerce sur l'urine injectée en nature et sur tant d'autres substances toxiques.

M. BAYLAC (3), en 1900, a apporté par une autre méthode une preuve de plus du rôle antitoxique du foie dans l'urémie : chez les animaux néphrectomisés, la toxicité des extraits des divers organes reste à peu près égale à ce qu'elle est chez un animal sain ; seule, la toxicité de l'extrait hépa-

(1) ROGER, *Action du foie sur les poisons*. Th. de Paris, G. Steinheil, 1887.

(2) GOUGET, Des altérations hépatiques dues à l'imperméabilité rénale. Rôle de l'urée. *Presse médicale*, 11 janvier 1902, p. 39.

(3) BAYLAC, *Congrès international de médecine*. Paris, août 1900.
Laederich

tique s'est élevée sensiblement : les substances toxiques de l'urémie se sont donc accumulées dans le foie (1).

Enfin, la même année, M. BUSSI (2) signale la disparition complète et constante du glycogène dans le foie des animaux qui succombent à l'urémie expérimentale, disparition qui semble en rapport avec l'anéantissement de la fonction antitoxique du foie.

Telles sont les importantes données fournies par la physiologie expérimentale : pour incomplètes qu'elles soient encore, elles suffisent à établir d'une façon indiscutable l'effort que fait le foie pour lutter contre l'intoxication urémique.

Par contre, *l'étude des modifications histologiques* qui doivent vraisemblablement correspondre à ces réactions fonctionnelles n'est encore qu'ébauchée.

La plupart des auteurs qui ont fait des recherches sur l'urémie expérimentale ont négligé l'étude des lésions histologiques du foie. Les seuls travaux que nous ayons pu trouver à ce sujet sont les suivants :

POPOFF, en 1880, dans le travail que nous avons déjà cité plus haut, décrit les altérations hépatiques suivantes, con-

(1) Il faut toutefois signaler que des résultats tout différents ont été obtenus par M. COUVÉE, qui n'a pu déceler la présence de substances toxiques, après double néphrectomie, ni dans le sang, ni dans le cerveau, ni dans le foie. Cet auteur va jusqu'à nier l'intoxication comme cause de la mort dans ces cas ; il invoque exclusivement la concentration du sang (COUVÉE, Les causes de la mort après néphrectomie double, in *Zeitschrift für klin. Med.*, 1904, Bd. 54, p. 311).

(2) BUSSI, De la glycogénèse hépatique chez les animaux tués par urémie expérimentale. *Gazz. degli Osped.*, 12 août 1900.

sécutives à la ligature des deux uretères : les cellules hépatiques contiennent souvent de fines aiguilles cristallines d'urée ; en outre, « elles présentent une transformation granuleuse souvent très accentuée » ; enfin des gouttelettes graisseuses infiltrent plus ou moins abondamment les cellules conjonctives (cellules étoilées de Kuppfer), ou les voies lymphatiques qui se trouvent entre les parois des capillaires et les cellules hépatiques.

EBSTEIN (1), en 1887, par ligature des uretères chez le coq, obtient dans le foie des foyers de nécrose contenant pour la plupart des cristaux d'urates.

MONARI (2), en 1897, à propos de recherches bactériologiques sur le sang dans l'urémie expérimentale, signale incidemment, dans ses protocoles d'expériences, une congestion du foie chez les animaux qui ont succombé par néphrectomie ou ligature urétérale bilatérale. Mais il n'a point pratiqué d'examen histologique.

M. GOUGET (3), en 1899, dans une courte note à la Société de biologie, rapporte qu'il a observé, chez des lapins soumis à des injections répétées d'urine, des lésions hépatiques caractérisées par une pâleur spéciale de l'organe, avec décoloration d'un grand nombre de cellules.

En 1902, il revient sur cette question (4) ; il a obtenu des lésions identiques par des injections d'urée : le foie est tan-

(1) EBSTEIN, *La goutte*, Traduct. CHAMBARD, Paris, 1887, p. 71.

(2) MONARI, Recherches bactériologiques sur le sang dans l'urémie expérimentale. *Lo Sperimentale*, 1897, p. 259.

(3) GOUGET, Essai d'accoutumance aux poisons urinaires. *Soc. de Biol.*, 25 mars 1899.

(4) GOUGET, Des altérations hépatiques dues à l'imperméabilité rénale. *Presse méd.*, 11 janvier 1902, p. 39.

tôt simplement congestionné, tantôt nettement augmenté de volume, très pâle et ferme. Dans un cas il existait un début de cirrhose, et M. Gouget rappelle que des cas analogues ont été antérieurement observés par LICHTENSTEIN (1) et par APORTI et PLANCHER (2). Mais la lésion essentielle observée par M. Gouget consiste dans un état clair de la cellule hépatique qui semble « comme privée de protoplasma », mais a conservé un noyau intact. M. Gouget considère cette modification de la cellule hépatique comme une « tuméfaction transparente », et tend à admettre qu'elle est liée à la concentration moléculaire du protoplasma ; « elle serait beaucoup plutôt le résultat d'une action physique que d'une action chimique ».

Nous verrons plus loin l'interprétation toute différente à laquelle nous sommes arrivé de cet aspect cellulaire.

En 1902 enfin, M. LÉON BERNARD a entrepris une série de recherches sur les lésions du foie consécutives aux lésions du rein, et, dans une note publiée en collaboration avec M. BIGART à la Société de Biologie (3), il a décrit une lésion spéciale, une sclérose embryonnaire intrabéculaire du foie : les trabécules hépatiques sont écartés par la prolifération de cellules embryonnaires entourées d'un tissu fibrillaire qui a étouffé les capillaires sanguins. Cette lésion s'observe dans les pyonéphroses expérimentales qui ont évolué un

(1) LICHTENSTEIN, *Sur l'action de l'urée sur l'organisme animal*, Inaug.-dissert., Berlin, 1881, p. 37.

(2) APORTI et PLANCHER, Action des injections d'urée sur le rein. *Morgagni*, 9 avril 1901.

(3) L. BERNARD et BIGART, Sur la sclérose embryonnaire intertrabéculaire du foie au cours de certaines affections du rein. *Soc. de Biol.*, 11 janvier 1902.

certain temps ; on la retrouve chez l'homme dans les atrophies lentes des reins qui s'accompagnent d'imperméabilité rénale prolongée.

Mais ces auteurs n'ont pas poursuivi leurs recherches ; nous les avons reprises en collaboration avec notre maître et ami M. LÉON BERNARD et nous allons montrer à quelles conclusions elles nous ont conduit.

CHAPITRE II

TECHNIQUE

§ 1. — Technique opératoire.

Nous avons choisi, comme animaux d'expériences, le lapin et le cobaye.

Toutes les opérations portant sur les reins ont été faites par voie lombaire, sans anesthésie, et avec une asepsie aussi rigoureuse que possible. Nous avons d'ailleurs éliminé les quelques rares cas où sont survenus des accidents d'infection.

Nous avons cherché à varier le plus possible les modes de destruction ou d'altération des reins, et nous avons eu recours aux procédés suivants :

1° *Néphrectomie bilatérale* en un seul temps ou à plusieurs jours d'intervalles ;

2° *Ligature des deux uretères* ;

3° *Néphrectomie unilatérale* ;

4° *Ligature d'un uretère* ;

5° *Injection de paraffine* fondue dans le bassinnet. Nous nous sommes servi de paraffine Dumaige, fusible à 48°, stérilisée à 120° et maintenue très chaude (environ 60° au moment de l'injection), pour éviter sa solidification dans l'aiguille. Le bassinnet du lapin admet 1,5 à 2 centimètres cubes de paraffine ; lorsque l'injection réussit bien, le rein aug-

mente considérablement de volume et de consistance, et pâlit. La paraffine se solidifiant aussitôt, forme une masse qui moule complètement le bassinnet.

Plusieurs lapins sont morts subitement à la fin de l'opération ; nous avons reconnu que cet accident résulte d'embolies dues à la coagulation du sang dans la veine rénale lorsque la paraffine est injectée à une température trop élevée.

6° *Cautérisations des reins*, avec la pointe fine du thermocautère chauffée au rouge sombre. Dans cette opération, il se produit fréquemment des hémorragies assez abondantes, mais faciles à arrêter par le tamponnement.

7° *Injectons intra-parenchymateuses de substances toxiques ou caustiques*. — Nous avons injecté directement en plein parenchyme rénal diverses solutions de toxiques ou de caustiques ; mais une précaution est essentielle à prendre si l'on veut éviter le passage dans la circulation de la substance injectée et sa diffusion dans l'organisme : une pince à forcipressure, dont les mors sont garnis de caoutchouc doit être placée sur le pédicule du rein pendant toute la durée de l'injection et laissée encore en place pendant au moins dix minutes après la fin de celle-ci. De cette façon, la substance toxique, injectée par plusieurs piqûres dans différents points de la couche corticale du rein, a le temps de se fixer *in situ*. Nous avons recueilli une preuve très démonstrative de l'efficacité de cette précaution : nous l'indiquerons plus loin, en exposant les résultats de ces expériences.

Les diverses substances que nous avons employées sont :

Le cantharidate de potasse à 1/200 ;

Le bichlorure de mercure à 1/500 ;

L'acide chromique à 1/100 ;

Le chlorure de zinc à 10 0/0.

Ces solutions, il est vrai, ont provoqué dans la plupart des cas des nécroses des reins et non des néphrites. Il y aurait certainement lieu de reprendre certaines de ces expériences avec des solutions moins concentrées.

8° Dans une autre série d'expériences, nous avons commencé à étudier l'action sur le foie des *injections d'urine* et des *principaux poisons urinaires*.

L'urine qui nous a servi provenait d'un homme bien portant ; elle était filtrée dès son émission sur bougie Chamberland F et injectée aussitôt avec toutes les précautions d'asepsie dans les veines des lapins.

Parmi les substances que l'on peut trouver dans l'urine normale, nous n'avons utilisé que l'urée, le carbonate et le chlorhydrate d'ammoniaque, le chlorure et le bicarbonate de potasse. La difficulté de se procurer les substances extractives de l'urine à l'état pur, et, d'autre part, le peu de toxicité reconnue à ces substances, nous ont invité à les négliger dans ces recherches.

§ 2. — Technique histologique.

Pour l'étude histologique du foie, la première condition est de recueillir les pièces au moment même de la mort de l'animal ; dans la grande majorité de nos expériences, nous avons même sacrifié les animaux par traumatisme bulbaire dès qu'ils entraient en agonie. Rapidement, le foie était

extrait, pesé et des tranches de 3 lobes différents étaient introduites aussitôt dans les fixateurs préparés d'avance. Puis on procédait de même pour les reins.

Pour la fixation des pièces, nous avons eu recours, dans chaque cas, à plusieurs fixateurs, de façon à nous mettre à l'abri d'une erreur de technique.

Dans l'étude cytologique, les deux fixateurs qui nous ont donné les meilleurs résultats, d'ailleurs très comparables entre eux, sont le liquide de van Gehuchten modifié par Sauer (1) et le liquide de Dominici (2).

Le liquide de Bouin nous a donné des résultats moins bons.

Les colorations ont été faites avec l'éosine-orange-hématéine, l'éosine-orange-bleu de méthylène, l'hématoxyline-Van Gieson.

Pour l'étude des graisses, nous avons utilisé simultanément le liquide de Flemming fort (3) et l'acide osmique à

- (1)
- | | |
|---------------------------------|--------|
| Alcool absolu. | 30 cmc |
| Chloroforme pur | 15 » |
| Acide acétique glacial. | 5 » |

Les pièces séjournent 3 heures dans ce liquide, puis 12 heures dans l'alcool absolu. Inclusion dans la paraffine.

(2) Nous devons à l'amitié de notre maître, M. Dominici, une nouvelle formule, encore inédite, de l'iodo-chlorure de mercure formolé :

- | | |
|---|----------|
| Solution de bichlorure de mercure saturée à 45°. | 200 cmc. |
| Teinture d'iode... verser goutte à goutte jusqu'à belle teinte jaune. | |
| Formol du commerce à 40 0/0. | 24 cmc. |

Les pièces séjournent 5 heures dans ce liquide, puis 24 heures dans l'alcool à 90°, puis dans l'alcool absolu. Inclusion à la paraffine.

(3) Liquide de Flemming fort :

- | | |
|----------------------------------|-------|
| Acide osmique à 2 0/0. | 4 cmc |
| Acide chromique à 1 0/0. | 15 » |
| Acide acétique glacial. | 1 » |

1 0/0. Les pièces séjournaient 24 heures, puis étaient lavées à l'eau courante pendant 24 heures, après quoi on les traitait par la série des alcools. Inclusion : chloroforme-paraffine, puis paraffine pure. Examen sans coloration.

Pour l'étude du glycogène, les tranches très fines étaient placées 25 à 28 heures dans l'alcool à 96°, puis une heure dans l'alcool absolu. Inclusion : chloroforme-paraffine, puis paraffine pure. Coupes à 1/150, étalées rapidement, traitées par le xylol et l'alcool et recouvertes d'une couche mince de gomme iodée (1); au bout de 20 minutes environ, on applique une lamelle et on appuie légèrement pour chasser l'excès de gomme.

(1) Gomme iodée :

Solution sirupeuse de gomme arabique	100 cmc
Iode métallique	0 gr. 50
Iodure de potassium.	5 »
Eau distillée.	15 »

CHAPITRE III

EXPOSÉ ANALYTIQUE DE NOS RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

§ 1. — Néphrectomies et ligatures d'uretères bilatérales.

Dans une première série d'expériences, nous avons étudié les modifications du foie consécutives à la suppression brusque des fonctions rénales, soit par néphrectomie double, soit par ligature des deux uretères. Ces deux sortes d'opérations nous ayant donné des résultats tout à fait comparables, nous les réunissons dans le même chapitre.

Nos opérations ont porté sur 4 lapins et 7 cobayes. Trois de ces cobayes, qui avaient subi la double néphrectomie en un seul temps, ont été sacrifiés au bout de 6, de 12 et 18 heures, pour étudier les réactions du foie dès le début de l'urémie provoquée. Les autres animaux sont morts spontanément et ont été autopsiés aussitôt, ou bien ils ont été sacrifiés au moment de leur agonie.

Expérience 1. — Cobaye mâle. Poids 420 gr.

2 décembre. — *Néphrectomie double* par voie lombaire. Sacrifié 6 heures après l'opération.

Autopsie. — Le foie est légèrement congestionné ; poids 16 gr. Les autres organes sont d'aspect normal.

Examen histologique du foie. — Le foie présente une conges-

tion marquée ; les capillaires, dont les noyaux endothéliaux sont très apparents et volumineux, sont remplis de globules rouges.

Les cellules hépatiques montrent presque toutes une modification dans l'aspect de leur protoplasma ; les granulations sont comme tassées, masquent le réticulum cytoplasmique ; dans un grand nombre de cellules, apparaissent au milieu des granulations des sortes de vacuoles constituées par l'élargissement d'une ou de plusieurs mailles du réticulum. Le contenu, d'ailleurs amorphe et incolorable, de ces vacuoles n'est ni du glycogène, ni de la graisse.

La quantité de glycogène est très minime dans toutes les cellules ; beaucoup d'entre elles en sont même complètement dépourvues.

La graisse y est également en très petite quantité ; on ne voit plus que quelques fines granulations intra-protoplasmiques.

On ne constate aucune altération des vaisseaux, des canaux biliaires, ni du tissu conjonctif.

Expérience 2. — Cobaye mâle. Poids 450 gr.

3 décembre. — *Néphrectomie double* par voie lombaire. Sacrifié 12 heures après l'opération.

Autopsie. — Léger œdème sous-cutané. Le foie est fortement congestionné ; poids 19 gr. Les autres organes sont d'aspect normal.

Examen histologique du foie. — L'aspect du foie est absolument semblable à celui du cas précédent ; même état congestif, mêmes modifications cellulaires, même rareté du glycogène et de la graisse.

Expérience 3. — Cobaye mâle. Poids 450 gr.

3 décembre. — *Néphrectomie double* par voie lombaire. Sacrifié le 4 décembre, 18 heures après l'opération.

Autopsie. — Pas d'œdème sous-cutané. Le foie est très congestionné, volumineux ; il pèse 23 grammes. Les glandes surrénales présentent de petites hémorragies. Rien d'anormal dans les autres viscères.

Examen histologique du foie. — Congestion beaucoup plus intense que dans les deux cas précédents. Les altérations cellulaires

sont semblables, mais plus accentuées ; la vacuolisation des cellules est beaucoup plus marquée, surtout au pourtour des veines centro-lobulaires. La graisse est très peu abondante dans toutes les cellules. Il ne reste plus que des traces de glycogène dans un petit nombre de cellules seulement.

Expérience 4. — Cobaye mâle. Poids 320 gr.

9 novembre. — *Néphrectomie gauche* par voie lombaire.

12 novembre. — *Néphrectomie droite.* — Sacrifié le 14 novembre à 11 heures du matin, au moment où il agonise, 24 heures après la seconde opération.

Autopsie. — OEdème sous-cutané assez marqué. Le foie est un peu congestionné. La glande surrénale gauche offre un aspect normal, la droite est le siège d'une hémorragie centrale. Les poumons sont normaux.

Examen histologique du foie. — On constate une congestion assez marquée ; les capillaires intertrabéculaires contiennent un grand nombre de globules rouges et un nombre relativement grand de polynucléaires.

La plupart des cellules hépatiques présentent un aspect grumeleux dû à l'agglomération de granulations protoplasmiques qui forment de petites masses irrégulières, des sortes de grumeaux, remplissant la cellule et masquant complètement le réseau cytoplasmique.

Dans un certain nombre de cellules, les granulations se portent en masse vers la périphérie, laissant autour du noyau une zone assez claire dans laquelle on devine le réticulum cytoplasmique intact.

Le glycogène a totalement disparu.

La graisse est assez abondante ; elle se rencontre surtout dans les parois des capillaires ; les cellules hépatiques ne contiennent qu'un petit nombre de fines granulations.

Expérience 5. — Cobaye mâle. Poids 605 gr.

19 octobre. — *Néphrectomie gauche* par voie lombaire.

15 novembre. — *Néphrectomie droite.* — L'animal est sacrifié le

17 novembre à 11 heures du soir, au moment où il agonise, 57 heures après la seconde opération.

Autopsie. — Œdème sous-cutané assez considérable. Léger épanchement citrin dans les séreuses. Le foie est congestionné, sa consistance est très molle, son poids de 23 gr. 10. Les poumons sont congestionnés à leurs bases ; on constate de petites hémorragies sous-pleurales. L'estomac renferme quelques aliments.

Examen histologique du foie. — On remarque une congestion marquée, surtout dans la zone centro-lobulaire. Les capillaires renferment un grand nombre de globules rouges et un nombre relativement assez considérable de leucocytes, surtout des polynucléaires.

Les cellules de cette zone centro-lobulaire sont, en général, diminuées de volume, et souvent les granulations protoplasmiques sont groupées à la périphérie de la cellule, laissant un espace clair autour du noyau.

Les cellules de la zone moyenne du lobule contiennent souvent des vacuoles atteignant au maximum 7-8 μ de diamètre. Les noyaux de quelques-unes des cellules de cette zone sont considérablement hypertrophiés, au point de doubler leur volume ; ils présentent un réseau chromatinien normal et un ou deux nucléoles volumineux.

Enfin les cellules de la périphérie du lobule, au voisinage des espaces portes offrent pour la plupart un aspect grumeleux identique à celui que nous avons décrit chez le cobaye n° 4.

Le glycogène a presque complètement disparu ; il en reste toutefois quelques grains çà et là dans quelques rares cellules.

La graisse est peu abondante ; il n'en existe que quelques rares et fines granulations dans le protoplasma des cellules et dans la paroi des capillaires.

Expérience 6. — Lapine. Poids 2 kil. 025.

26 novembre. — *Néphrectomie gauche* par voie lombaire.

27 novembre. — *Néphrectomie droite.* L'animal est sacrifié le 30 novembre, à 10 heures du matin, lorsqu'il agonise, 68 heures après la seconde opération.

Autopsie. — Traces d'œdème sous-cutané. Un liquide citrin assez

abondant se rencontre dans le péritoine, quelques rares vésicules de coccidiose parsèment l'épiploon. Le foie est légèrement congestionné ; son poids est de 70 grammes. L'estomac est plein d'aliments. Les autres viscères sont d'aspect normal.

Examen histologique du foie. — Le foie ne présente qu'un léger degré de congestion dans la zone centro-lobulaire ; les capillaires s'y montrent remplis de globules rouges, et les noyaux de leur endothélium sont remarquablement apparents.

Les cellules hépatiques ont conservé leur aspect normal ; le protoplasma est chargé de nombreuses granulations.

Le glycogène a totalement disparu de toutes les cellules.

La graisse est en quantité modérée et se voit surtout dans les parois des capillaires sanguins et dans les cellules étoilées de Kupffer.

Expérience 7. — Lapin. Poids 2.120 gr.

17 novembre. — *Néphrectomie gauche* par voie lombaire.

26 novembre. — *Néphrectomie droite.* — Mort dans la nuit du 29 au 30 novembre, environ 88 à 90 heures après la seconde opération.

Autopsie le 30 novembre au matin. — Léger œdème sous-cutané. Le péritoine renferme une petite quantité de liquide citrin. Le foie est très congestionné et très volumineux ; il pèse 125 gr., c'est-à-dire 5,9 0/0 du poids du corps (le rapport normal est de 4 0/0).

Les poumons sont congestionnés et l'estomac rempli d'aliments.

Examen histologique du foie. — Le foie présente une congestion intense et de grosses altérations cellulaires à topographie péri-sus-hépatique des plus régulières.

1^o Autour des espaces portes les travées cellulaires et les capillaires sont d'aspect normal.

2^o Dans la zone moyenne du lobule, les cellules se modifient suivant deux types :

a) Les unes s'hypertrophient notablement, leur contenu prend un aspect clair et, à un faible grossissement, on croirait qu'elles sont vidées de leur protoplasma : mais l'objectif à immersion permet de

voir que le réticulum cytoplasmique est parfaitement conservé, les granulations protoplasmiques sont très raréfiées, en même temps que reportées vers la périphérie de la cellule ; au centre, se trouve le noyau, volumineux, avec un réseau chromatinien et un nucléole parfaitement normaux.

b) Les autres cellules conservent leur volume normal, et leur protoplasma se creuse de vacuoles assez nombreuses, atteignant 6 à 8 μ de diamètre ; le noyau de ces cellules est tantôt normal, tantôt un peu condensé.

3° Au pourtour immédiat de la veine centro-lobulaire, les cellules hépatiques présentent une tout autre altération : elles sont ratatinées ; leur protoplasma devient homogène et très fortement acidophile ; leur noyau perd le plus souvent son affinité pour les colorants, ou quelquefois se montre en picnose. Entre ces cellules, considérablement atrophiées, les capillaires sont très dilatés et bourrés de globules rouges au milieu desquels apparaissent un nombre relativement grand de leucocytes polynucléaires.

Le glycogène est peu abondant, sauf dans la région moyenne du lobule, qui répond aux cellules clarifiées qui viennent d'être décrites, et qui sont véritablement gorgées de glycogène.

La graisse est également rare. A l'inverse du glycogène, c'est au pourtour de l'espace porte qu'elle prédomine, mais c'est moins dans le protoplasma des cellules hépatiques que dans la paroi des capillaires sanguins et dans les cellules étoilées de Kuppfer qu'on rencontre les granulations graisseuses. Les vacuoles décrites dans les cellules de la zone moyenne du lobule ne renferment pas de graisse.

Expérience 8. — Cobaye femelle. Poids 550 gr.

17 octobre. — Section de l'uretère gauche entre deux ligatures pratiquée par voie lombaire.

12 novembre. — Même opération à droite. L'animal est sacrifié dans la nuit du 13 au 14 novembre, à minuit, au moment où il agonise, 34 heures après la seconde opération.

Autopsie. — Pas d'œdème sous-cutané. La cavité péritonéale renferme des traces de liquide. Le rein droit est volumineux, conges-

tionné ; le rein gauche est le siège d'une hydronéphrose très développée. Le foie est congestionné ; les autres viscères sont normaux.

Examen histologique du foie. — Le foie est fortement congestionné : tous les vaisseaux, veines sus-hépatiques, veines portes et capillaires, sont remplis de sang ; on rencontre quelques foyers hémorragiques, dont quelques-uns assez volumineux, surtout dans les zones centro-lobulaires.

Les cellules hépatiques se présentent sous deux aspects qui se mêlent sans aucune règle de topographie :

a) Les unes sont diminuées de volume et présentent un noyau condensé, très foncé et un protoplasma homogène, fortement acidophile, qui contient quelques gouttelettes de graisse, mais où on ne trouve pas trace de glycogène. Ces cellules ont souvent un contour étoilé ; elles sont évidemment comprimées, étouffées par les cellules voisines ;

b) Les autres sont volumineuses, leur noyau est normal, leur protoplasma légèrement clarifié ; le réticulum cytoplasmique est nettement visible, car les granulations ne sont pas assez abondantes pour le masquer. Ces cellules contiennent un peu de glycogène et quelques fines gouttelettes graisseuses.

Expérience 9. — Cobaye mâle. 480 gr.

15 novembre. — *Section de l'uretère gauche* entre deux ligatures pratiquée par voie lombaire.

19. — *Même opération* à droite. Mort dans la nuit du 22 au 23 novembre.

Autopsie, le 23 novembre au matin. — Traces d'œdème sous-cutané. La cavité péritonéale renferme un liquide séreux assez abondant ; les plèvres n'en contiennent qu'une petite quantité. Le foie est congestionné. Les reins sont augmentés de volume, les bassinets distendus. Les poumons présentent une légère congestion à leur base. Les autres viscères sont normaux.

Examen histologique du foie. — La congestion est très intense,

atteignant son maximum dans la région péri-sus-hépatique. Dans la zone centro-lobulaire, les capillaires sont considérablement dilatés, gorgés d'hématies et de leucocytes, surtout de polynucléaires ; de nombreux globules rouges ont même traversé la paroi des capillaires et se trouvent entre cette paroi et les cellules hépatiques voisines. Celles-ci sont comprimées, atrophiées ; beaucoup d'entre elles contiennent de grosses gouttelettes graisseuses dans des vacuoles de leur protoplasma ; quelques autres, ayant perdu plus de la moitié de leur volume, ont un protoplasma homogène et très acidophile, et un noyau rétracté, très foncé, dans lequel le réticulum chromatinien ne peut plus se distinguer.

Quant aux cellules de la périphérie du lobule, elles ont conservé pour la plupart un aspect normal ; quelques-unes contiennent de grosses gouttes de graisse, logées dans des vacuoles.

Le glycogène a totalement disparu.

Expérience 10. — Lapin. Poids 2.290 gr.

26 novembre. — *Section de l'uretère gauche* entre deux ligatures, pratiquée par voie lombaire.

27 novembre. — *Même opération* à droite.

Le 30 novembre, l'animal présente de la dyspnée, de la prostration, puis du coma. Il est sacrifié pendant qu'il agonise, 74 heures après la seconde opération.

Autopsie immédiate. Le poids de l'animal est de 2.055 grammes. On constate quelques traces d'œdème sous-cutané ; un liquide séreux assez abondant se trouve dans la péritoine.

Le foie est brun pâle, d'aspect œdémateux et comme lavé ; le centre des lobules est brun foncé, la périphérie grisâtre. L'organe pèse 95 grammes.

Le rein gauche est volumineux, d'aspect œdématisé, assez pâle ; le bassinet est distendu. L'organe pèse 25 grammes.

Le rein droit est plus volumineux encore, extrêmement congestionné ; son poids est de 35 grammes.

Les autres viscères ont un aspect normal.

Examen histologique du foie. — Les lobules présentent un aspect

en cocarde des plus réguliers, dû à l'existence de trois zones concentriques d'aspects différents :

1° A la périphérie du lobule, au pourtour des espaces portes, les travées cellulaires ont conservé leur ordination et leur aspect normal ; les cellules contiennent très peu de glycogène, mais la graisse y est assez abondante, sous forme de très fines granulations.

2° Dans la zone moyenne, la plupart des cellules montrent l'hyperrophie et l'aspect clarifié que nous avons décrit antérieurement et qui coïncide avec une abondante infiltration de glycogène. Ces cellules présentent également quelques vacuoles logeant de grosses gouttelettes de graisse.

3° Dans la zone centro-lobulaire enfin, les travées cellulaires sont extrêmement atrophiées, comprimées par une ectasie capillaire considérable ; les vaisseaux sont en effet remplis de sang ; les cellules, ratatinées, montrent un protoplasma homogène et très acidophile, et un noyau qui a perdu sa colorabilité.

Expérience 11. — Lapine. Poids 2.300 gr.

17 novembre. — *Section de l'uretère gauche entre deux ligatures, pratiquée par voie lombaire.*

26. — *Même opération à droite.* — Mort le 30 novembre, 98 heures après la seconde opération.

Autopsie immédiate. L'œdème sous-cutané fait défaut, on trouve des traces de liquide dans le péritoine.

Le foie est volumineux, brun foncé ; certains points sont plus pâles, d'aspect œdématié et comme lavé. Il pèse 102 grammes.

Le rein droit, volumineux, est congestionné ; son bassinet est légèrement dilaté. Il pèse 22 grammes.

Le rein gauche est beaucoup plus volumineux, pâle ; vidé d'urine, il pèse 30 grammes. Le bassinet est très dilaté.

Les poumons sont congestionnés ; on aperçoit de petites hémorragies sous-pleurales. Les glandes surrénales sont normales ; l'estomac est rempli d'aliments.

Examen histologique du foie. — Le foie présente une congestion

très intense et des lésions cellulaires très marquées, à disposition péri-sus-hépatique parfaitement régulière.

1° Autour des espaces portes, les cellules hépatiques ont conservé leur ordination et leur aspect normaux ; elles contiennent de fines granulations graisseuses, mais pas trace de glycogène. Les capillaires qui les séparent sont normaux et ne contiennent que de rares globules rouges.

2° En se rapprochant de la veine centro-lobulaire, les capillaires subissent une dilatation considérable et sont gorgés de globules rouges et de nombreux polynucléaires ; il y a même extravasation de ces éléments qui s'infiltrent entre la paroi du capillaire et les cellules hépatiques adjacentes. Celles-ci, fortement aplaties par cette distension colossale des capillaires, se creusent de vacuoles, d'abord petites et isolées, puis plus volumineuses et confluentes, au point de remplir presque toute la cellule ; il ne reste que de fines travées protoplasmiques entourant les vacuoles. Quant au noyau, il demeure intact. Ces cellules, ainsi altérées, contiennent pour la plupart d'assez grosses gouttelettes de graisse, mais celle-ci est loin de remplir la totalité des vacuoles.

D'autre part, ces cellules ne contiennent pas trace de glycogène ; cette substance a donc totalement disparu du foie.

Les 11 animaux qui ont succombé à la suite de la suppression brusque des fonctions rénales tant par néphrectomie que par ligature urétérale double, ont tous présenté à l'autopsie des modifications macroscopiques du foie.

Toujours cet organe est augmenté de volume et congestionné, quelquefois à un degré extrême. Chez un lapin de 2110 grammes, il atteignait 125 grammes, c'est-à-dire 5,9 0/0 du poids du corps, alors que normalement le foie ne doit représenter que 4 0/0 de ce poids.

Au microscope, deux altérations sont constantes : la con-

gestion et la disparition plus ou moins complète du glycogène.

La *congestion* varie en intensité suivant les cas, tantôt assez modérée, tantôt excessivement marquée, allant jusqu'à l'extravasation des globules rouges et jusqu'à de véritables hémorragies interstitielles. Presque toujours elle prédomine au pourtour des veines sus-hépatiques, dans la zone centro-lobulaire, où les travées hépatiques sont aplaties, comprimées entre les capillaires distendus à l'extrême.

Cette congestion apparaît d'une façon très précoce, puisque nous la trouvons déjà assez marquée chez un animal sacrifié 6 heures après une néphrectomie double. Puis elle persiste jusqu'à la mort.

Il est très fréquent de noter en outre la présence de très nombreux polynucléaires dans les capillaires, et cela en dehors de toute infection. Ce fait est à rapprocher de la notion, établie déjà par plusieurs auteurs, de la polynucléose qui survient habituellement dans le sang à la suite de la ligature des uretères ou de la néphrectomie, même pratiquées avec une asepsie parfaite.

Les parois des capillaires nous ont paru dans deux cas de néphrectomie double (cobaye I et lapin 6), légèrement tuméfiées ; leurs noyaux étaient colorés d'une façon intense et faisaient une forte saillie dans la lumière du vaisseau.

Quant aux *cellules hépatiques*, elles présentent, suivant les cas, des modifications très diverses, associées le plus souvent dans le même foie, côte à côte dans le même lobule.

A. La plus constante de ces modifications semble liée à la *disparition du glycogène*, qui est habituellement com-

plète. Les mailles du réticulum cytoplasmique étant vides de glycogène, les granulations du protoplasma, très abondantes, semblent conglomerées et masquent complètement le réticulum ; souvent ces granulations semblent plus volumineuses qu'à l'état habituel et donnent à la cellule un *aspect grumeleux*.

B. Dans presque tous les cas d'urémie brusque, un nombre plus ou moins grand de cellules hépatiques présentent une modification particulière : une *vacuolisation* de leur protoplasma. Cette altération porte surtout sur les cellules de la zone moyenne du lobule et sur celles de la zone centrale, péri-sus-hépatique. Elle apparaît d'abord dans la cellule comme l'élargissement d'une ou de plusieurs mailles du réticulum, laissant ainsi apercevoir un petit espace clair entre les granulations condensées ; souvent ces espaces, limités par le réticulum, et de forme soit régulièrement arrondie, soit plus souvent polygonale, se trouvent adjacents au noyau. Puis l'espace s'agrandit, comme si son contenu, invisible d'ailleurs sur les préparations, refoulait granulations et réticulum. Ainsi se créent de véritables vacuoles, qui peuvent s'ouvrir les unes dans les autres, devenir polycycliques, puis s'agrandir encore, occuper presque toute l'étendue d'une cellule, refoulant le noyau à la périphérie. A l'intérieur de ces vacuoles, on ne voit rien. Les techniques spéciales montrent que leur contenu n'est pas du glycogène et que parfois un certain nombre de ces vacuoles contiennent de grosses gouttes de graisse ; mais cela est loin d'être constant, et, même dans les cas où le foie contient le plus de graisse, ce n'est pas cette substance qui remplit toutes les vacuoles.

Quel en est donc le contenu ? peut-être est-ce de l'urée, puisque Popoff a décrit des cristaux en fines aiguilles dans les cellules hépatiques d'animaux succombant à l'urémie expérimentale. Peut-être aussi s'agit-il de graisse labile, qui aurait été solubilisée dans le chloroforme pendant l'inclusion. Nous ne pouvons nous prononcer, n'ayant pas pratiqué d'examen de cellules à l'état frais, ni de coupes par congélation. C'est une recherche complémentaire que nous nous proposons de faire incessamment.

C. Un 3^e type d'altération cellulaire, plus banal, est la *compression par les capillaires dilatés*. C'est au pourtour des veines sus-hépatiques que se rencontre presque exclusivement cette lésion. Entre les capillaires dont le diamètre est doublé ou triplé et qui sont gorgés de globules rouges, les travées cellulaires sont considérablement réduites, les cellules sont comme ratatinées : leurs noyaux sont à peine colorables, ou, au contraire, sont condensés en un bloc homogène qui prend fortement les couleurs ; le protoplasma est également condensé et homogène ; on n'y distingue plus ni réticulum, ni granulations ; il est devenu fortement acidophile. De telles cellules sont donc profondément altérées dans leur vitalité. Jamais elles ne renferment trace de glycogène et seulement parfois de fines gouttelettes de graisse.

C'est là une lésion ultime que nous n'avons rencontrée que chez les animaux qui ont résisté longtemps à l'urémie.

Le glycogène, ainsi que nous l'avons déjà signalé, est toujours plus ou moins complètement disparu du foie des animaux. Cette disparition ne peut pas être attribuée à l'inanition, car d'une part, plusieurs de nos animaux s'étaient

alimentés presque jusqu'à leur mort, et, à l'autopsie, leur estomac contenait encore quelques aliments : d'autre part, M. Jomier(1) a montré que l'inanition n'amenait la disparition complète du glycogène hépatique chez le lapin qu'au bout de sept jours environ.

La diminution du glycogène dans le foie des animaux après néphrectomie double est extraordinairement rapide, puisque 6 heures déjà après l'opération, on ne trouve plus qu'une quantité minime de cette substance, et, au bout de 18 heures, il n'en reste plus que des traces à peine appréciables. La disparition est presque toujours complète lorsque l'animal succombe. M. Bussi avait déjà noté ce fait, intéressant à rapprocher des notions de physiologie établies par M. Roger : le parallélisme entre la fonction antitoxique du foie et sa fonction glycogénique.

Il semble résulter de ces constatations qu'au moment où l'animal succombe à l'urémie, le foie a généralement perdu tout son pouvoir antitoxique.

Cependant la disparition du glycogène n'est pas toujours absolument complète au moment de la mort de l'animal. Chez deux de nos lapins, le foie contenait encore une quantité appréciable de glycogène qui se trouvait amassé dans quelques cellules situées à la partie moyenne du lobule, entre la zone des cellules granuleuses et la zone des cellules comprimées par l'ectasie capillaire : là, quelques cellules se montrent même surchargées de glycogène et prennent de ce fait une apparence un peu spéciale ; elles sont volumineuses et ont un aspect clair ; leur protoplasma semble avoir

(1) JOMIER, *Contribution à l'étude du foie digestif*. Thèse Paris. G. Steinhil, 1905.

disparu, mais, à un fort grossissement, on reconnaît qu'il ne s'agit que d'une raréfaction des granulations ; le réticulum cytoplasmique est resté intact et ses mailles sont gorgées de glycogène (V. Planche I).

Ces cellules, qui forment une couronne plus ou moins régulière autour de la zone centro-lobulaire profondément altérée, semblent constituer une zone de réaction, de défense, de suractivité fonctionnelle. Nous allons, dans les chapitres suivants, retrouver fréquemment cet aspect que nous étudierons plus en détail, ce qui nous permettra de justifier cette interprétation physiologique.

§ 2. — Néphrectomies et ligatures d'uretères unilatérales.

Nous avons, d'autre part, étudié l'état du foie après la suppression fonctionnelle d'un seul rein ; dans ce but, nous avons pratiqué, chez des lapins et des cobayes, des néphrectomies et des ligatures d'uretères unilatérales.

Expérience 12. — Lapin. Poids 2.220 gr.

17 novembre. — *Néphrectomie gauche* par voie lombaire. Sacrifié le 15 décembre, 28 jours après l'opération qui n'avait déterminé aucun trouble apparent. Poids 2.270 gr.

Autopsie. — Le foie est d'aspect normal, mais il est augmenté de volume ; il pèse 135 gr. c'est-à-dire 5.9 0/0 du poids du corps (Le rapport normal est 4 0/0).

Tous les autres viscères ont leur aspect macroscopique normal.

Examen histologique du rein droit. — Pas d'altérations.

Examen histologique du foie. — La presque totalité des cellules hépatiques présentent un aspect clair, dû à la raréfaction des granulations protoplasmiques qui se portent presque toutes soit à la péri

phérie des cellules, vers ses pôles biliaires, soit autour du noyau. Le réseau cytoplasmique mis ainsi en évidence est absolument intact. Le noyau est volumineux et de structure normale. Les cellules sont pour la plupart augmentées de volume. Elles contiennent toutes une quantité considérable de glycogène, beaucoup d'entre elles renferment aussi un peu de graisse, sous forme de fines granulations et de gouttelettes assez volumineuses, groupées surtout au voisinage des capillaires sanguins. On trouve aussi des gouttelettes de graisse en dehors des cellules hépatiques, contre le paroi des capillaires.

Le tissu conjonctif, les vaisseaux et les canaux biliaires sont normaux.

Expérience 13. — Cobaye mâle. Poids 370 gr.

9 novembre. — *Néphrectomie gauche* par voie lombaire Pas d'amaigrissement consécutif. Sacrifié le 19 décembre, 40 jours après l'opération. Poids 377 gr.

Autopsie. — Tous les viscères sont macroscopiquement normaux. Le foie pèse 15 gr.

Examen histologique du rein droit. — Pas de lésion appréciable.

Examen histologique du foie. — Un certain nombre de cellules hépatiques, surtout celles de la zone moyenne des lobules, présentent un degré marqué de clarification du protoplasma, par raréfaction des granulations. Le glycogène y est particulièrement abondant ; la graisse, au contraire, est en quantité minime. Le réseau cytoplasmique et le noyau sont normaux.

Les capillaires sanguins paraissent avoir des parois plus épaisses qu'à l'état normal et les noyaux de leur endothélium semblent un peu hypertrophiés. Mais les capillaires ne sont pas dilatés ; le foie n'est pas congestionné.

Expérience 14. — Cobaye mâle. Poids 453 gr.

19 octobre. — *Néphrectomie gauche* par voie lombaire. L'animal a maigri pendant une vingtaine de jours ; son poids a diminué de 70 gr. ; puis il a repris et a même dépassé son poids initial. Il est sacrifié le 19 décembre, 61 jours après l'opération. Poids 470 gr.

Autopsie. — Tous les viscères ont un aspect macroscopique normal. Le foie pèse 22 gr. 35.

Examen histologique du rein droit. — Pas de lésions.

Examen histologique du foie. — La plupart des cellules hépatiques présentent un certain degré de clarification ; les granulations protoplasmiques sont beaucoup moins nombreuses qu'à l'état normal, et laissent apercevoir très nettement le réticulum cytoplasmique. Ces cellules sont légèrement augmentées de volume ; leur noyau est intact. Elles sont remplies de glycogène, mais ne contiennent que de rares et fines granulations graisseuses. Celles-ci sont plus abondantes en dehors des cellules hépatiques, dans les parois des capillaires.

Pas de congestion. Pas de sclérose. Les capillaires sont normaux.

Expérience 15. — Lapin. Poids 2.150 gr.

17 novembre. — *Section de l'uretère gauche* entre deux ligatures pratiquée par voie lombaire.

L'animal est sacrifié le 15 décembre, 28 jours après l'opération qui n'avait déterminé aucun trouble apparent. Le poids à ce moment est de 2.190 grammes.

Autopsie. — Le foie est d'aspect normal, mais son volume est augmenté ; il pèse 135 grammes, c'est-à-dire 6 0/0 du poids du corps au lieu de 4 0/0.

Le rein gauche est très volumineux ; le bassinet est distendu par un liquide trouble ; la substance corticale est diminuée d'épaisseur, sa couleur est pâle.

Le rein droit, comme tous les autres viscères, ne présente aucune modification macroscopique.

Examen histologique du foie. — Les cellules hépatiques, sauf celles qui entourent les veines centro-lobulaires, présentent toutes l'aspect clair par raréfaction des granulations protoplasmiques ; souvent les granulations restantes sont groupées au voisinage des pôles biliaires de la cellule. Le réseau cytoplasmique est bien conservé ; le noyau est normal. Un grand nombre de ces cellules sont considérablement augmentées de volume. Elles contiennent toutes une

grande quantité de glycogène, mais les granulations graisseuses y sont extrêmement rares.

Les veines sus-hépatiques sont pleines de sang, mais il n'y a pas de congestion des capillaires ; la paroi de ces derniers n'est point épaissie.

Examen histologique des reins. — Le rein gauche présente les lésions habituelles de l'hydronéphrose.

Le rein droit est à peu près normal ; on ne remarque que l'existence d'espaces clairs autour du noyau de quelques cellules des tubuli.

Expérience 16. — Cobaye mâle. Poids 315 gr.

15 novembre. — *Section de l'uretère gauche* entre deux ligatures, pas d'amaigrissement consécutif. L'animal est sacrifié le 19 décembre, 34 jours après l'opération. Il pèse alors 350 grammes.

Autopsie. — Le rein gauche est très volumineux, pâle, il porte de petits kystes sous la capsule. Le bassin est très distendu.

Le rein droit, le foie et les autres viscères ne présentent aucune modification macroscopique. Le foie pèse 17 gr. 45.

Examen histologique des reins. — Le rein gauche est atteint des lésions habituelles de l'hydronéphrose.

Le rein droit est normal. Pas de plasmolyse.

Examen histologique du foie. — Un grand nombre de cellules hépatiques présentent l'état clair par raréfaction des granulations protoplasmiques, avec intégrité du réticulum cytoplasmique et du noyau. Elles sont remplies d'une grande quantité de glycogène, mais ne renferment que très peu de graisse. Toutefois il faut noter que la raréfaction des granulations protoplasmiques et la surcharge glycogénique sont poussées à un degré beaucoup moins intense ici que chez les autres animaux de la même série. De plus cette modification est limitée aux cellules centro-lobulaires, tandis que les cellules de la périphérie du lobule ont conservé leur aspect normal et ne contiennent qu'une quantité modérée de glycogène.

Il faut noter, d'autre part, un léger épaississement de la paroi des

capillaires sanguins au pourtour des espaces portes. Il n'existe pas de congestion, ni d'hyperplasie conjonctive.

Expérience 17. — Cobaye femelle. Poids 530 gr.

17 octobre. — *Section de l'uretère gauche* entre deux ligatures par voie lombaire. L'animal, sacrifié le 12 décembre, 56 jours après l'opération, ne pèse plus que 430 grammes.

Autopsie. — Le rein gauche est volumineux et parsemé de nombreux kystes.

Le foie normal, ainsi que le rein droit et les autres viscères, pèse 29 gr. 20. L'utérus contient deux fœtus d'environ 8 millimètres.

Examen histologique des reins. — Dans le rein gauche, nous trouvons les altérations habituelles de l'hydronéphrose.

Le rein droit présente des lésions parcellaires et très discrètes de plasmolyse périnucléaire. Un certain nombre de tubes ont leur lumière élargie et leur épithélium diminué de hauteur.

Examen histologique du foie. — Presque toutes les cellules hépatiques présentent l'état clair par raréfaction des granulations protoplasmiques, avec intégrité du réticulum cytoplasmique et du noyau.

Toutes ces cellules sont remplies d'une grande quantité de glycogène, et contiennent en même temps d'assez nombreuses granulations graisseuses.

Les parois des capillaires sanguins semblent légèrement épaissies au pourtour des espaces portes. Mais il n'y a ni hyperplasie conjonctive, ni congestion.

Chez les six animaux chez lesquels nous avons supprimé les fonctions d'un rein, soit par néphrectomie, soit par ligature urétérale et que nous avons sacrifiés du 28^e au 61^e jour, nous voyons constamment apparaître, plus ou moins intense et plus ou moins généralisée, une modification toute spéciale des cellules hépatiques ; celle-ci se caractérise par

une augmentation de leur volume, un aspect clair de leur protoplasma et une surcharge de glycogène.

Ces cellules *augmentent de volume*, quelquefois au point de doubler leurs dimensions normales ; leur forme polyédrique est conservée, ou parfois tend à devenir globuleuse, effaçant alors plus ou moins les capillaires sanguins.

Mais ce qui est particulièrement frappant, c'est *un aspect clair*, très spécial, que prennent ces cellules. A un faible grossissement, elles paraissent presque complètement vidées de leur protoplasma, et ne laissent voir qu'une sorte de membrane d'enveloppe avec, au centre, un noyau. Mais, à un fort grossissement, on reconnaît tout de suite qu'il ne s'agit pas là d'un processus de destruction : en effet, d'une part, le noyau reste absolument intact, souvent même hypertrophié ou double, avec nucléole et réseau chromatinien des plus apparents, et, d'autre part, la cellule n'est pas vide : le réticulum cytoplasmique est parfaitement conservé et apparaît avec une netteté d'autant plus remarquable que les granulations protoplasmiques, qui le masquent habituellement, sont considérablement raréfiées. C'est précisément cette raréfaction des granulations qui donne à la cellule son aspect clair.

Le réseau cytoplasmique montre ses filaments d'une finesse et d'une délicatesse extrêmes, avec de légers renflements à leurs points d'entrecroisement ; ces filaments limitent des mailles assez régulières. Quant aux granulations protoplasmiques, ainsi que nous l'avons déjà dit, elles sont plus ou moins raréfiées ; dans certaines cellules, on n'en aperçoit plus qu'une ou deux ; mais en général, il en reste un plus grand nombre qui sont tantôt éparses, accolées aux

filaments du réticulum, tantôt et plus souvent accumulées en certains points, soit autour du noyau, soit surtout au pôle biliaire de la cellule, de telle sorte que le canalicule biliaire, creusé entre deux cellules semblables, est complètement entouré d'un amas de grosses granulations, au milieu desquelles il n'est pas toujours possible de l'apercevoir.

Les mailles du réticulum, sur les préparations fixées par les réactifs ordinaires, paraissent complètement vides ; sur les préparations fixées à l'acide osmique, on reconnaît que la graisse y est très rare ou même complètement absente.

Mais les préparations fixées à l'alcool et montées à la gomme iodée montrent avec évidence que les cellules « en état clair » sont *remplies de glycogène* qui distend les mailles du réticulum, et qui se précipite, soit en granulations très confluentes masquant le réticulum, et ne laissant plus apercevoir que le noyau, soit en masse homogène qui moule complètement la cellule.

Dans toutes nos préparations, état clair et surcharge glycogénique de la cellule vont toujours de pair.

Cet aspect se trouve parfois, à un degré moindre, dans des foies d'animaux sains ; ce n'est pas une lésion à proprement parler, mais seulement un état fonctionnel de suractivité glycogénique de la cellule. Et si l'on se rappelle le parallélisme qu'a établi M. Roger entre l'activité glycogénique et l'activité antitoxique du foie, on voit immédiatement ce que signifie la modification cellulaire que nous venons de décrire. D'ailleurs nous retrouverons maintes fois dans les expériences suivantes cette même modifica-

tion, ce qui ne pourra que confirmer l'interprétation proposée.

Pour ce qui concerne le groupe d'expériences qui nous occupent en ce moment, dans lesquelles nous avons supprimé la fonction d'un rein, il est à noter que cet aspect clair avec surcharge glycogénique des cellules hépatiques s'est montré d'une façon constante chez nos six animaux, tant après la néphrectomie, qu'après la ligature urétérale. La surcharge glycogénique est tantôt extrêmement intense, et généralisée à toutes les cellules, tantôt moins massive et localisée à une région seulement du lobule, et, dans ce cas, on la rencontre soit dans la zone péri-sushépatique, soit dans la zone péri-portale, soit dans la zone intermédiaire. Il n'y a donc rien de fixe comme distribution topographique.

Quant à la graisse, nous l'avons toujours trouvée en plus ou moins faible quantité, sauf chez une cobaye femelle qui était au début d'une gestation.

Outre les modifications que nous venons de décrire dans l'aspect des cellules hépatiques, nous avons noté trois fois un certain degré d'épaississement des parois des capillaires.

§ 3. — **Injection de paraffine dans le bassin.**

Dans une troisième série d'expériences, nous nous sommes proposé d'obtenir des scléroses rénales lentes ; nous avons eu recours à de multiples procédés : injection de paraffine dans le bassin, cautérisation du rein, injection de substances caustiques dans le parenchyme rénal.

Le premier de ces procédés, l'injection de paraffine dans le bassin, nous a donné les résultats suivants :

Expérience 18. — Lapine. Poids 2350 gr.

Le 18 août, par voie lombaire, nous mettons à nu le rein gauche et injectons dans le bassinnet 1/2 centimètre cube de paraffine fondue à 60° ; le bassinnet se distend, le rein augmente un peu de volume et pâlit.

Le 25 août, même opération sur le rein droit.

Dès la première de ces opérations, le lapin s'amaigrit d'une façon rapide et continue, tout en conservant l'appétit. En un mois, il perd 950 grammes. Le 26 septembre, nous le sacrifions, 34 jours après la dernière opération ; il ne pèse plus que 1400 grammes.

Autopsie. — Le foie est de volume et de consistance normaux ; sa teinte est un peu pâle ; il pèse 60 grammes, c'est-à-dire 4,2 0/0 du poids du corps.

Les deux reins sont d'une teinte jaune très pâle ; le droit, de volume normal, pèse 10 grammes ; le gauche, un peu plus volumineux pèse 13 grammes. A la coupe, la substance corticale est extrêmement pâle ; la substance médullaire a conservé sa coloration. Le bassinnet est rempli de véritables calculs, très durs, jaune pâle, constitués par des dépôts d'urates autour de fragments de paraffine.

La vessie contient une urine très trouble et de petits calculs semblables à ceux du bassinnet. L'urine est assez fortement albumineuse.

Examen histologique des reins. — Les deux reins présentent des lésions étendues et complexes :

Dans la zone médullaire, les tubes excréteurs sont les uns considérablement dilatés, tapissés par un épithélium cubique d'aspect normal, les autres aplatis, avec un épithélium profondément altéré. Entre ces tubes, on constate de la congestion et une infiltration leucocytaire.

Dans la zone corticale, la plupart des tubuli sont dilatés, d'autres sont comprimés ; quelques-uns, d'ailleurs rares, ont conservé leur épithélium à peu près intact ; d'autres, beaucoup plus nombreux, présentent des lésions de plasmolyse périnucléaire à tous ses stades ; un grand nombre enfin montrent un épithélium complètement détruit, réduit à une mince lamelle dans laquelle il est difficile de re-

connaître des débris de cellules épithéliales. Ces tubes contiennent souvent des cylindres.

Les glomérules sont beaucoup moins altérés ; quelques-uns montrent une dilatation de la cavité péri-glomérulaire et un certain degré de prolifération cellulaire dans les pelotons vasculaires.

Entre les tubuli, le tissu conjonctif est en réaction intense : on assiste à tous les stades de la sclérose, embryonnaire en certains points, adulte dans d'autres ; mais cette sclérose, dont le maximum est sous la capsule, n'est point encore très considérable.

Examen histologique du foie. — Les cellules hépatiques présentent pour la plupart l'augmentation de volume, l'aspect clair et la surcharge glycogénique que nous avons déjà longuement décrits dans le chapitre précédent. Seules, les cellules avoisinant l'espace porte ont conservé leur aspect normal et ne contiennent qu'une quantité modérée de glycogène. La graisse est modérément abondante ; presque toutes les cellules en contiennent quelques fines granulations.

Les vaisseaux et le tissu conjonctif sont normaux ; on ne constate ni congestion, ni sclérose.

Expérience 19. — Lapin. Poids 2420 gr.

Le 2 octobre, par la voie lombaire, nous mettons à nu le rein gauche et injectons 1/2 centimètre cube de paraffine fondue dans le bassinnet.

Le 12 octobre, même opération sur le rein droit. L'animal maigrit un peu les jours suivants, et nous constatons un léger œdème de la tête qui ne dure que quelques jours. Puis l'animal paraît se remettre complètement ; il augmente de poids (2.600 gr.). Nous le sacrifions le 10 décembre, 60 jours après la seconde opération.

Autopsie. — Le foie présente un aspect sensiblement normal et une consistance ferme ; il pèse 90 gr.

Le rein gauche, qui pèse 13 gr. 3 est de volume normal ; le bassinnet est un peu distendu et ses parois sont fortement épaissies ; il ne contient qu'un peu de liquide filant.

Le rein droit est beaucoup plus volumineux ; il pèse 26 gr. 2 ; le bassinnet est distendu par de l'urine et contient une masse de paraf-

fine disposée en lamelles concentriques et recouvertes de cristaux
Le rein est pâle.

La vessie contient une urine limpide, qui présente des traces d'albumine.

Tous les autres viscères sont d'aspect normal ; l'estomac est rempli d'aliments.

Examen histologique des reins. — Les deux reins présentent des lésions de distension tubulaire assez légère, et une sclérose considérable. Ces lésions sont plus avancées dans le rein gauche que dans le rein droit. Tous les tubes sont entourés d'un anneau de tissu conjonctif, souvent très épais. Un certain nombre de ces tubes possèdent un épithélium normal, mais d'autres, beaucoup plus nombreux, sont étouffés par la sclérose et atrophiés ; d'autres sont, au contraire, dilatés. Les glomérules sont beaucoup moins atteints par cette sclérose.

Examen histologique du foie. — Presque toutes les cellules hépatiques présentent l'aspect clair avec surcharge glycogénique déjà décrit ; beaucoup d'entre elles sont notablement hypertrophiées et contiennent, soit deux noyaux, soit un seul, mais alors très volumineux. Seules, quelques cellules avoisinant l'espace porte sont d'aspect normal. La graisse est en quantité modérée, répartie dans la plupart des cellules sous forme de quelques fines granulations.

Le tissu conjonctif est nettement hyperplasié au pourtour des espaces portes ; il forme des bandes de sclérose étroites, encerclant plus ou moins un certain nombre de lobules et envoyant quelques fines ramifications pénicillées entre les cellules hépatiques adjacentes. Nulle part on ne trouve d'infiltration embryonnaire.

Les capillaires et tous les vaisseaux sont normaux.

Expérience 20. — Lapin. Poids 2700 gr.

Le 1^{er} octobre, par voie lombaire, nous mettons à nu le rein gauche et injectons dans le bassinet 2 centimètres cubes de paraffine fondue à 60°.

Le 8 octobre, même opération sur le rein droit ; l'animal présente une dyspnée qui dure quelques heures. Il maigrit et se cachec-

tise rapidement. En moins d'un mois, il perd un kilogramme de son poids. Le 26 octobre, nous constatons de l'œdème de la tête et une prostration profonde ; nous le sacrifions par traumatisme bulbaire.

Autopsie. — La couleur et le volume du foie sont normaux : mais sa consistance est très molle. L'organe pèse 60 gr. 50, c'est-à-dire 3, 6 0/0 du poids du corps.

Les deux reins sont considérablement augmentés de volume, bosselés, jaunâtres. Le bassinet, dilaté, contient des calculs formés par des dépôts de cristaux uratiques à la surface de blocs de paraffine. A la coupe, les reins présentent l'aspect typique de la néphrite rayonnante d'Albarran : trainées blanchâtres rayonnant de la papille jusqu'à la surface de l'organe. Le parenchyme est fortement œdématisé et très pâle. Le rein gauche pèse 45 grammes, le droit 60 grammes.

Les uretères sont perméables sur toute leur longueur.

La vessie contient une urine très trouble, très albumineuse.

Le poumon droit présente à sa base un petit infarctus brun.

L'estomac et l'intestin sont remplis d'aliments.

Les glandes surrénales sont d'aspect normal.

Examen histologique des reins. — Ces organes sont atteints d'une néphrite rayonnante typique ; ils offrent une infiltration radiée d'abcès miliaires à travers toute la substance médullaire et corticale ; les cellules épithéliales des tubuli contorti sont relativement peu altérées, et ne montrent que quelques lésions discrètes de plasmolyse.

Examen histologique du foie. — Le foie est parsemé d'un nombre assez grand de nodules infectieux, de volume variable, disséminés dans les espaces portes, autour des veines sus-hépatiques, et surtout en plein lobule.

Tous les vaisseaux et capillaires sont bourrés de leucocytes polynucléaires.

Les cellules hépatiques ont conservé pour la plupart leur structure normale ; elles contiennent très peu de glycogène et quelques fines granulations grasses. Un petit nombre de cellules, disséminées dans les lobules, présentent l'aspect clair avec surcharge glycogénique.

Le tissu conjonctif est nettement hyperplasié autour des espaces portes ; de fines fibrilles de collagène, plus ou moins ondulées, s'insinuent plus ou moins loin entre les travées cellulaires. Les parois des capillaires sont notablement épaissies ; les noyaux de l'endothélium sont volumineux et prennent très énergiquement les matières colorantes.

Des 3 lapins auxquels nous avons injecté de la paraffine dans les bassinets, l'un (n° 20) a présenté une pyonéphrose suppurée à type rayonnant d'Albarran. L'étude de son foie n'offre donc qu'un médiocre intérêt : la notion d'infection domine dans son histoire la notion de lésion rénale.

Mais les deux autres lapins n'ont présenté aucun symptôme d'infection et nous avons réalisé chez eux, semble-t-il, une sorte de néphrite interstitielle lithiasique : la paraffine, en effet, s'est conglomérée dans le bassinnet en fragments autour desquels se sont déposés des cristaux d'urates, et les reins ont présenté une légère dilatation des tubes, avec lésions plus ou moins intenses de leur épithélium, mais surtout une sclérose interstitielle très prononcée, encore jeune chez le lapin sacrifié au bout de 34 jours, déjà adulte et véritablement considérable chez celui qui n'a été sacrifié qu'au bout de 60 jours.

Les foies de ces deux animaux sont tout à fait semblables l'un à l'autre. Tous deux présentent la modification cellulaire que nous avons longuement décrite dans le chapitre précédent sous le nom « d'état clair » avec surcharge glyco-génique. Cette modification des cellules hépatiques, dans les deux cas, est extrêmement marquée et généralisée, ne respectant qu'une ou deux rangées de cellules au pourtour des espaces portes. Dans l'un et l'autre foie, le glyco-

gène est très abondant ; la graisse, au contraire, se trouve en quantité très modérée.

Mais, en outre, le foie du lapin qui n'a été sacrifié que 60 jours après la seconde opération, présente un léger degré de sclérose à localisation exclusivement péri-portale ; il existe d'étroites bandes conjonctives encerclant plus ou moins complètement un certain nombre de lobules et envoyant de fines ramifications pénicillées entre les cellules hépatiques adjacentes.

Quant au troisième lapin de cette série (n° 20), dont les reins avaient été infectés et présentaient un type de néphrite rayonnante suppurée, il portait des lésions hépatiques toutes différentes et en rapport avec l'infection plus qu'avec l'altération rénale : le foie était parsemé de nombreux nodules infectieux ; les capillaires étaient bourrés de polynucléaires et présentaient des parois épaissies avec tuméfaction des noyaux. On notait, en outre, un léger degré de cirrhose péri-portale.

Les cellules hépatiques avaient, pour la plupart, conservé leur aspect normal et, loin de présenter une surcharge glycogénique, témoignant d'une suractivité fonctionnelle, elles étaient, au contraire, pauvres en glycogène, ce qui peut être vraisemblablement attribué à l'infection.

§ 4. — Cautérisations des reins.

Le second procédé auquel nous avons eu recours dans le but de provoquer une destruction partielle et une sclérose des reins est la cautérisation au moyen du thermocautère.

Expérience 21. — Cobaye mâle. Poids 550 gr.

21 septembre. — Par voie lombaire nous pratiquons sur le rein gauche des cautérisations multiples avec la pointe fine du thermocautère.

2 octobre. — Même opération sur le rein droit. L'animal succombe dans la nuit du 3 au 4 octobre, de 36 à 40 heures après la seconde opération.

Autopsie quelques heures après la mort. Le rein gauche est complètement nécrosé ; il forme une masse blanchâtre, grumeleuse, entourée d'une capsule fibro-graisseuse épaisse.

Le rein droit porte les traces des cautérisations récentes ; il semble nécrosé dans sa totalité.

Le foie est fortement congestionné.

Les autres viscères sont normaux.

Examen histologique des reins. — Le rein gauche est nécrosé dans sa totalité ; à la périphérie, les espaces qui séparent les tubuli dégénérés sont envahis par une quantité colossale de leucocytes polynucléaires, et, surtout mononucléaires à type de macrophages.

Le rein droit présente des zones étendues de nécrose, parsemées de foyers hémorragiques ; à la périphérie, l'envahissement leucocytaire des espaces intertubulaires est à son début. Dans l'intervalle des zones nécrosées, il reste quelques lobules relativement respectés par la brûlure, mais les glomérules sont ratatinés, compacts, et les tubuli, les uns dilatés, les autres aplatis, montrent des altérations considérables de leur épithélium : aplatissement, tuméfaction, plasmolyse, desquamation.

Examen histologique du foie. — Le foie est extrêmement congestionné ; les capillaires sont gorgés de globules rouges et d'un nombre relativement grand de polynucléaires.

Des cellules assez nombreuses offrent, surtout à la périphérie des lobules, l'aspect grumeleux que nous avons décrit dans le premier chapitre ; elles sont bourrées de grosses granulations qui masquent complètement le réticulum. Ces cellules ne renferment pas de glycogène, et la graisse y est peu abondante.

Quant aux cellules hépatiques des zones moyenne et centrale du lobule, elles ont un protoplasma creusé de vacuoles plus ou moins nombreuses et plus ou moins volumineuses. La plupart de ces vacuoles sont occupées par de grosses gouttes de graisse, très abondantes dans certaines régions. Les noyaux des cellules sont normaux.

Le glycogène a presque complètement disparu ; il n'en reste que des traces dans quelques rares cellules.

Expérience 22. — Cobaye mâle. Poids 630 gr.

Le 21 septembre, par voie lombaire, nous pratiquons des cautérisations du rein gauche avec la pointe fine du thermocautère.

Le 1^{er} octobre. — Même opération sur le rein droit. L'animal succombe dans la nuit du 3 au 4 octobre.

Autopsie le 4 octobre au matin. Le rein gauche, englobé dans une gangue fibro-graisseuse très épaisse, est nécrosé dans sa totalité ; son aspect est blanchâtre, grumeleux.

Le rein droit présente les traces des cautérisations récentes ; il semble également nécrosé dans toute son étendue.

Le foie est très congestionné.

La glande surrénale droite est distendue par une grosse hémorragie centrale.

Les autres viscères sont normaux.

Examen histologique des reins. — Le rein gauche est nécrosé dans sa presque totalité et montre un envahissement leucocytaire à la périphérie, entre les débris des tubuli. Au voisinage du hile, il reste une parcelle de parenchyme, mais tous les tubes sont dilatés et leur épithélium est profondément altéré, comme dans le cas précédent.

Examen histologique du foie. — La congestion du foie est intense ; les capillaires contiennent un grand nombre de globules rouges, avec une proportion relativement élevée de polynucléaires.

La plupart des cellules hépatiques ont l'aspect grumeleux, par suite de la condensation des granulations protoplasmiques qui masquent le réticulum.

Le glycogène a totalement disparu.

Au voisinage des veines sus-hépatiques, quelques cellules sont creusées de vacuoles et l'acide osmique y décèle la présence de volumineuses gouttes de graisse. Les noyaux des cellules ne sont pas altérés.

Expérience 23. — Cobaye mâle. Poids 570 gr.

Le 26 septembre, par voie lombaire, nous cautérisons le rein gauche avec la pointe fine du thermocautère.

Le 4 octobre, même opération sur le rein droit. L'animal succombe dans la nuit du 6 au 7 octobre.

Autopsie le 7 octobre au matin, quelques heures après la mort.

Le rein gauche est complètement nécrosé, réduit à une petite masse blanchâtre, grumeleuse, entourée d'une gangue fibro-graisseuse épaisse.

Le rein droit est également nécrosé dans presque toute son étendue.

Le foie, légèrement congestionné, présente des taches jaunâtres ayant l'aspect de la dégénérescence graisseuse.

Les autres viscères sont normaux.

Examen histologique des reins. — Le rein gauche est atteint d'une nécrose complète, avec envahissement leucocytaire à la périphérie. Au voisinage du hile une petite zone de parenchyme a échappé à la mortification, mais tous les tubuli y sont dilatés, les tubes excréteurs ayant été détruits par une brûlure profonde de la papille.

Dans le rein droit, la nécrose est presque totale ; on y rencontre des foyers hémorragiques. Il reste cependant quelques lobules qui semblent presque intacts.

Examen histologique du foie. — Le foie présente une congestion un peu moins intense que chez les deux cobayes précédents.

Les cellules hépatiques de la périphérie du lobule ont l'aspect grumeleux par condensation des granulations protoplasmiques qui masquent complètement le réticulum. Ces cellules ne contiennent ni graisse, ni glycogène.

Les cellules de la zone moyenne et de la zone centro-lobulaire sont

moins remplies de granulations ; quelques-unes ont un aspect normal, ou même paraissent un peu plus claires qu'à l'état physiologique ; le réticulum cytoplasmique y est intact et très apparent ; ces cellules sont les seules qui contiennent encore un peu de glycogène. D'autres cellules, très nombreuses, ont un protoplasma plus ou moins vacuolisé et l'acide osmique y montre la présence de nombreuses et volumineuses gouttes de graisse.

Ces deux types cellulaires ont même répartition dans le lobule, mais il ne semble pas que ce soient les mêmes cellules qui contiennent à la fois du glycogène et de la graisse.

Expérience 24. — Cobaye mâle. Poids 445 gr.

Le 15 juillet, par voie lombaire, nous pratiquons des cautérisations multiples du rein gauche, à l'aide de la pointe fine du thermocautère.

Le 1^{er} août, même opération sur le rein droit. Pendant les 15 jours qui suivent, le cobaye paraît très malade ; son poids tombe à 335 grammes ; la prostration est profonde, le poil est sec et s'arrache facilement. A la fin du mois d'août, l'animal va beaucoup mieux ; il augmente de poids. *Le 24 octobre* il pèse 515 grammes et semble en parfaite santé. Nous pratiquons alors, pour la seconde fois, la cautérisation du rein gauche, que nous trouvons de volume normal, avec quelques cicatrices étoilées qui dépriment sa surface. A la suite de cette opération, le cobaye s'amaigrit de nouveau et se cachectise progressivement. Au bout d'un mois, son poids est tombé à 360 grammes. Nous le sacrifions *le 26 décembre*, près de 5 mois après la première opération, et 42 jours après la dernière.

Autopsie. — Le foie est d'aspect normal, de consistance ferme ; il pèse 15 gr. 5, c'est-à-dire 4,2 0/0 du poids du corps, rapport normal.

Les reins sont bosselés, à surface criblée de profondes dépressions cicatricielles. La capsule est très épaisse. A la coupe, la substance corticale, de teinte très pâle, striée de bandes de sclérose, a perdu beaucoup de son épaisseur.

L'urine recueillie dans la vessie n'est pas albumineuse.

Les autres organes sont normaux.

Examen histologique des reins. — Les deux reins présentent un épaississement de la capsule et des bandes de tissu conjonctif adulte qui segmentent le parenchyme en plusieurs îlots. Quelques lobules sont demeurés presque normaux, mais la plupart sont envahis par une sclérose fibrillaire qui entoure presque tous les tubes et nombre de glomérules. La plupart des tubuli, dans tous les lobules, sclérosés ou non, présentent des lésions de plasmolyse périnucléaire assez intenses. Les tubes droits de la région papillaire contiennent souvent des cellules desquamées.

Examen histologique du foie. — Dans presque toutes les cellules hépatiques, nous constatons un certain degré de clarification du protoplasma et de surcharge glycogénique. Mais cette surcharge n'est pas aussi abondante que dans la plupart des foies étudiés précédemment ; la raréfaction des granulations protoplasmiques est également moins grande ; ces granulations se groupent tantôt à la périphérie de la cellule, tantôt autour du noyau, souvent aussi suivant le grand axe de la cellule et de la travée. Les noyaux sont normaux. La graisse est extrêmement peu abondante.

Le tissu conjonctif du foie est normal, ainsi que les vaisseaux et les canaux biliaires. Il n'existe pas de congestion.

On trouve par-ci par-là, épars en plein lobule, mais surtout au voisinage des veines sus-hépatiques de petits nodules microscopiques, constitués par de grandes cellules mononucléées, à type de macrophages, dont plusieurs contiennent du pigment ocre. On peut vraisemblablement admettre qu'il s'agit là d'un processus de résorption d'anciens foyers hémorragiques de petites dimensions.

Expérience 25. — Lapine. Poids 2300 gr.

Le 15 novembre, nous avons mis à nu, par la voie lombaire, le rein gauche et nous l'avons criblé de pointes de feu avec le thermocautère.

Le 27 novembre, même opération sur le rein droit.

Les jours suivants, le lapin a présenté un amaigrissement considérable ; il a perdu jusqu'à 500 gr., mais bientôt il a repris. Nous

l'avons sacrifié le 12 décembre par traumatisme bulbaire, 27 jours après la première opération et 15 jours après la seconde.

Autopsie.— Le foie est légèrement pâle, de consistance normale. Sous sa capsule on aperçoit 7 ou 8 petits nodules blancs, en forme de tête d'épingle, très durs et saillants. Aucun autre organe, aucun ganglion ne contient de nodules semblables. Le foie pèse 90 gr., c'est-à-dire 4,5 0/0 du poids du corps.

Le rein gauche est notablement diminué de volume, sa capsule est très épaisse ; à la coupe, l'organe est strié de nombreuses bandes de sclérose rayonnant vers le centre.

Le rein droit est presque totalement nécrosé, d'aspect grumeleux, rosé. Il ne reste que quelques parcelles de parenchyme d'aspect normal, vers le hile.

Les autres viscères sont normaux. L'estomac est plein d'aliments.

Examen histologique des reins. — Le rein droit présente une nécrose presque totale, avec début d'envahissement leucocytaire, et de sclérose sur la limite des lésions. Les parcelles du tissu rénal épargnées par la cautérisation au voisinage du hile, contiennent quelques tubuli à épithélium intact ; mais la plupart des tubes sont légèrement dilatés et les cellules sont plus ou moins aplaties et en plasmolyse.

Dans le rein gauche, les lésions sont plus anciennes, plus organisées : de larges bandes de tissu cicatriciel répondent au trajet des pointes de feu ; dans les intervalles, la sclérose est plus discrète, elle encercle tous les tubes et tous les vaisseaux, mais respecte les glomérules. De plus, le rein est très congestionné ; les lésions épithéliales sont très accusées, surtout sous l'aspect de plasmolyse périnucléaire.

Examen histologique du foie. — Le foie montre un début de sclérose péri-portale, avec expansion de quelques fibrilles de collagène entre les trabécules voisins.

La paroi de quelques capillaires est nettement épaisse.

Les cellules hépatiques sont presque toutes gorgées de glycogène et on y constate l'augmentation de volume et l'aspect clair du protoplasma que nous avons déjà maintes fois décrit. Le réseau cytoplas-

mique apparaît ici avec une netteté remarquable, les granulations protoplasmiques étant très raréfiées et reportées à la périphérie de la cellule.

Le glycogène est extrêmement abondant ; la graisse, au contraire, est rare dans les cellules, mais elle forme des amas de granulations assez abondants en dehors des cellules, amas que l'on trouve soit dans les parois des capillaires, soit dans les cellules de Kupfer (?).

L'état de surcharge glycogénique n'est pas absolument généralisé à tout le lobule ; autour des veines sus-hépatiques deux ou trois rangées de cellules ont conservé l'aspect et le volume habituel ; elles ne contiennent qu'une quantité modérée de glycogène.

Quant aux petits nodules sous-capsulaires que nous avons signalés plus haut, ils montrent, au microscope, un centre granuleux, avec de nombreux noyaux, et une périphérie de structure essentiellement fibreuse qui les encapsule véritablement. Il ne se rencontre dans ces nodules ni bacilles, ni aucun microbe. On peut penser qu'il s'agit là, de tubercules guéris par transformation fibreuse.

Expérience 26. — Lapin. Poids 1800 gr.

Le 17 juillet, nous mettons à nu par la voie lombaire le rein gauche et nous pratiquons dans cet organe de multiples cautérisations avec la pointe fine du thermocautère chauffée au rouge sombre, que nous enfonçons tous les 2 ou 3 millimètres assez profondément pour traverser toute l'épaisseur de la substance corticale. L'hémorragie qui se produit est assez facilement arrêtée par le tamponnement. Nous rentrons le rein dans sa loge et nous suturons.

Le 8 août, même opération sur le rein droit.

Ces deux opérations sont très bien supportées et le lapin augmente régulièrement de poids ; le 22 octobre, il atteint 2750 grammes.

Le 24 octobre, nous pratiquons pour la seconde fois des cautérisations sur le rein gauche : la mise à nu de ce rein est très difficile, car l'organe est enveloppé d'une gangue fibro-graisseuse très épaisse et excessivement adhérente ; la capsule propre est très épaisse et porte des dépressions cicatricielles étoilées. Le rein semble de

volume à peu près normal. Pour la seconde fois nous le criblons de pointes de feu très nombreuses.

Les jours suivants, le lapin présente un peu d'œdème de la tête, d'ailleurs très passager, et il maigrit de 300 grammes. *Le 21 novembre* il a presque récupéré son poids primitif : 2650 grammes. Nous recommençons la même opération sur le rein droit qui est entouré, comme l'était le gauche, d'une gangue fibro-graisseuse très adhérente. L'organe est très diminué de volume, et sa consistance est extrêmement ferme ; les cautérisations que nous y pratiquons ne produisent qu'une hémorragie insignifiante, le thermocautère semble s'enfoncer dans un tissu scléreux presque exsangue.

A la suite de cette dernière opération, l'animal tombe dans un état de prostration assez marqué, mais continue cependant à s'alimenter et ne maigrit plus.

Il est sacrifié le 3 décembre, 140 jours après la première opération, 12 jours après la quatrième et dernière.

Autopsie. — Il n'existe pas d'œdème. La graisse sous-cutanée est assez abondante.

Le foie est brun foncé, congestionné et de consistance très ferme : sa surface est sillonnée de quelques dépressions. Il pèse 80 grammes, c'est-à-dire 3, 6 0/0 du poids du corps.

Les deux reins sont entourés d'une gangue fibro-graisseuse épaisse, très adhérente. Leur volume a considérablement diminué, surtout pour le rein droit qui est de consistance très dure. A la coupe, les deux glandes montrent de nombreuses et larges stries blanches, scléreuses, s'enfonçant, comme des rayons, de la capsule vers le centre ; ce qui reste du parenchyme entre ces bandes scléreuses est de couleur normale.

Les glandes surrénales sont très volumineuses. *

Les autres viscères sont normaux, l'estomac contient des aliments.

L'urine, retirée de la vessie aussitôt après la mort, contient une notable quantité d'albumine.

Examen histologique des reins. — Les deux reins, dont le volume est fort diminué, présentent de larges bandes de tissu conjonctif adulte, rayonnant de la capsule vers le centre de l'organe ; dans ces

bandés scléreuses qui représentent les cicatrices des pointes de feu, il ne reste pas trace de tubes, ni de glomérules.

Les parcelles de parenchyme rénal, enserrées entre ces bandes fibreuses, sont elles-mêmes envahies par une sclérose extrêmement diffuse, généralisée, qui enserre chaque tube et chaque glomérule dans un anneau fibreux plus ou moins épais. Beaucoup de ces tubes sont dilatés ; leur épithélium est altéré et leur lumière contient des débris de cylindres. D'autres tubes assez nombreux ne sont pas distendus et présentent des lésions plus ou moins avancées de plasmolyse.

Les glomérules, moins atteints que les tubes par la sclérose, semblent toutefois un peu moins perméables au sang qu'à l'état normal.

Examen histologique du foie. — Le foie présente, d'une part, une congestion très marquée, allant, en certains points, jusqu'à la production de petits foyers hémorragiques, d'autre part un début de sclérose assez accentuée, bi-veineuse, à prédominance péri-portale ; le tissu conjonctif des espaces de Kiernan envoie de nombreuses ramifications intertrabéculaires. C'est une sclérose adulte : on ne note nulle part d'infiltration embryonnaire.

Les parois des capillaires sont remarquablement épaissies, ce que l'on voit surtout bien sur les préparations colorées à l'hématoxyline-Van Gieson (V. planche III). Les noyaux endothéliaux de ces capillaires sont volumineux, très colorés et font saillie dans la lumière des vaisseaux.

Les cellules hépatiques ne montrent aucune altération, si ce n'est l'existence dans quelques-unes d'entre elles de petites vacuoles atteignant 6 à 8 μ de diamètre.

Le glycogène est très peu abondant ; beaucoup de cellules n'en contiennent pas trace.

La graisse est en quantité modérée, répartie assez uniformément dans les cellules ; ses grains sont un peu plus volumineux et un peu plus nombreux au voisinage des espaces portes.

Les résultats que nous avons obtenus à l'aide de ce procédé de cautérisation peuvent être rangés en deux groupes :

1° Chez les trois premiers cobayes (n^{os} 21, 22, 23), la cauterisation a dépassé le but que nous nous proposons ; la nécrose des reins a été *totale*, et les animaux ont succombé de 36 à 72 heures après la destruction du second rein, absolument comme après une néphrectomie double ou une ligature d'uretère bilatérale.

Il est intéressant de noter qu'il existe une analogie étroite entre les lésions hépatiques observées dans ces deux séries d'expériences.

Ici, comme après néphrectomie ou ligature urétérale double, la congestion du foie est constante, et elle s'accompagne également d'un apport notable de polynucléaires dans les capillaires.

Ici encore, la disparition du glycogène est de règle, et l'aspect grumeleux des cellules hépatiques, par tassement et condensation des granulations protoplasmiques se retrouve identique.

Ici encore, nombre de cellules, surtout celles des zones moyenne et centrale du lobule, ont un protoplasma vacuolisé ; mais le contenu des vacuoles diffère dans les deux séries d'expériences ; en effet, tandis que chez les animaux tués par néphrectomie ou ligature urétérale double les vacuoles des cellules hépatiques ne contiennent que rarement de la graisse, ici cette substance est toujours en abondance, et il semble bien, malgré l'intégrité du noyau, qu'il s'agisse d'un début de dégénérescence graisseuse. Cette lésion, exceptionnelle après néphrectomie ou ligature des uretères, est-elle liée ici à la production de substances toxiques sous l'influence des brûlures du rein ? Cette hypothèse, vraisemblable, appelle d'autres recherches pour en démontrer l'ex-

actitude ; il faudrait examiner l'état du foie après cautérisation profonde d'un organe autre que le rein.

2° Tandis que chez les trois premiers cobayes que nous venons d'étudier la cautérisation avait nécrosé totalement les reins, chez le cobaye n° 24 et chez les deux lapins n°s 25 et 26, nous avons réussi à provoquer des destructions *partielles* et la diffusion d'une sclérose dans tout le parenchyme rénal. Les reins de ces trois animaux présentent des lésions de sclérose diffuse extrêmement marquée, associées à quelques lésions épithéliales plus ou moins intenses.

Le cobaye n° 24, qui, après avoir très bien résisté aux deux premières cautérisations, se cachectisait lentement à la suite de la troisième, nous montre un foie en état très net de surcharge glycogénique. On y voit en outre les reliquats de petites hémorragies déjà anciennes, consécutives vraisemblablement à la dernière opération.

Le lapin n° 25, dont l'un des reins est presque totalement nécrosé, tandis que l'autre est atteint de sclérose et de lésions épithéliales importantes, nous montre lui aussi un foie en état de surcharge glycogénique. Mais en outre ce foie présente un début de sclérose péri-portale. Faut-il tenir compte ici des quelques petits tubercules, d'ailleurs complètement enkystés et fibreux, que nous avons signalés ? L'affection qui leur a donné naissance a-t-elle joué un rôle dans la production de la sclérose ? Ou bien celle-ci doit-elle être rapportée exclusivement aux lésions rénales ?

C'est vers cette seconde manière de voir que nous inclinons, nous basant sur les deux faits suivants :

Nous avons trouvé, au cours de nos expériences, un autre lapin dont le foie contenait quelques tubercules fibreux,

identiques à ceux de l'animal en question ; or, ce foie ne portait pas trace de sclérose en dehors des tubercules.

D'autre part, nous observons une sclérose encore plus nette et plus marquée chez le second lapin de cette série (lapin n° 26) ; or ici, la seule lésion que l'on puisse invoquer à l'origine des altérations hépatiques est bien la sclérose rénale ; ni coccidiose, ni tuberculose ne sont ici en jeu. Par contre, les deux reins, qui ont subi chacun deux cautérisations à trois mois d'intervalle, présentent une sclérose excessivement diffuse et intense ; il n'est pas un tube qui ne soit entouré d'un anneau plus ou moins épais de tissu conjonctif, et la majorité de ces tubes sont distendus et comprimés, en même temps que leur épithélium est diversement altéré.

Le foie de cet animal offre deux sortes de lésions : les unes semblent récentes et dépendent sans doute de l'insuffisance rénale provoquée par la dernière opération : elles se rapprochent singulièrement, en effet, de celles que nous avons observées constamment dans l'insuffisance rénale aiguë : congestion intense, généralisée, allant jusqu'à la production de foyers hémorragiques, diminution du glycogène et début de vacuolisation du protoplasma.

L'autre type de lésions est évidemment de date plus ancienne ; c'est une sclérose bi-veineuse, à prédominance péri-portale ; le tissu conjonctif des espaces portes, épaissi, envoie de nombreuses expansions entre les trabécules hépatiques. C'est une sclérose adulte ; on n'aperçoit en aucun point d'infiltration embryonnaire. En outre, les parois des capillaires présentent un épaississement des plus remarquables que nous avons fait figurer sur la planche III. Ces

parois apparaissent avec une épaisseur tout à fait anormale sur les préparations colorées à l'hématoxyline Van-Gieson. Les noyaux endothéliaux sont également volumineux, et prennent d'une façon intense les matières colorantes.

Quelle est la signification de ces scléroses hépatiques ? Attendons, pour donner une réponse à cette question, d'avoir examiné tous les cas dans lesquels nous les avons observées.

§ 5. — Injections intra-parenchymateuses de substances caustiques ou toxiques dans les reins.

Pour provoquer des lésions des reins, nous avons eu l'idée de porter directement dans le parenchyme rénal des caustiques ou des toxiques. Mais il importait d'éviter la diffusion de ces substances dans l'organisme. Nous ne reviendrons pas ici sur la technique à laquelle nous avons eu recours dans ce but et que nous avons suffisamment décrite dans un précédent chapitre.

Nous nous sommes adressé, comme substance caustique, tout d'abord au chlorure de zinc, dont les propriétés sclérosantes sont bien connues, puis à l'acide chromique qui est un caustique peu diffusible.

Parmi les substances toxiques, nous avons choisi le bichlorure de mercure et le cantharidate de potasse, en raison de leur action si élective sur les reins.

Nous réunissons ici les résultats de ces diverses injections ; elles ont produit des effets qui ont varié plus avec la rapidité et l'intensité de l'altération rénale qu'avec la nature de la substance employée.

A. — INJECTIONS DE CHLORURE DE ZINC.

Expérience 27. — Cobaye femelle. Poids 395 gr.

Le 23 octobre, injection de 1/2 centimètre cube d'une solution de chlorure de zinc à 10_0/0, dans le rein gauche. Aucun symptôme consécutif, sauf un léger amaigrissement pendant quelques jours.

Le 9 novembre, on pratique la néphrectomie du côté droit par voie lombaire. Le rein ainsi enlevé présente un aspect macroscopique normal.

Le 11 novembre, 48 heures après cette opération, le cobaye meurt avec quelques convulsions et en rejetant de la spume sanglante par les fosses nasales (œdème aigu du poumon).

Autopsie immédiate. — Poids 380 grammes. L'anasarque est très marquée : le tissu cellulaire sous-cutané est infiltré de sérosité ; les séreuses sont le siège d'épanchements.

Le foie pèse 16 grammes, son aspect macroscopique est normal.

Le rein gauche, totalement nécrosé, forme une masse granuleuse, gris rosé.

Dans la glande surrénale droite, on aperçoit de petites hémorragies superficielles. La gauche est normale.

Les poumons sont le siège d'un œdème considérable.

L'estomac est vide.

Examen histologique des reins. — Le rein gauche est totalement nécrosé et parsemé de foyers hémorragiques en voie d'organisation ; dans la capsule épaissie, les cellules conjonctives sont hypertrophiées et prennent le type de macrophages pour envahir les foyers hémorragiques et s'y charger de pigment.

Le rein droit, enlevé par néphrectomie, est normal, à part une très légère congestion.

Examen histologique du foie. — Nous constatons une congestion légère dans la zone centro-lobulaire ; dans les capillaires, nous apercevons de nombreux polynucléaires.

Des altérations cellulaires assez marquées s'observent ; elles prédominent dans la zone moyenne du lobule et autour de la veine sus-hépatique ; le protoplasma de quelques cellules est d'aspect grume-

leux ; mais, dans la majorité des cellules, il est creusé de vacuoles, souvent nombreuses et volumineuses ; l'acide osmique montre que ces vacuoles sont remplies de grosses gouttes de graisse. Le glycogène a complètement disparu.

Les vaisseaux et les canaux biliaires sont sains. Pas de sclérose.

Expérience 28. — Cobaye femelle. Poids 340 gr.

Le 23 octobre, injection de 1/2 centimètre cube de solution de chlorure de zinc à 10 0/0 dans le rein gauche. Les jours suivants, aucun symptôme. Le poids reste stationnaire. Mais à partir du 6 novembre, l'animal s'amaigrit progressivement.

Le 30 novembre, nous pratiquons la néphrectomie du côté droit. Le rein enlevé est d'aspect normal.

Le cobaye meurt au bout de 24 heures, sans convulsions.

Autopsie immédiate. — Poids 245 gr. Nous notons une légère infiltration œdémateuse du tissu cellulaire sous-cutané.

Le foie, légèrement congestionné, pèse 8 gr. 25.

Le rein gauche est totalement nécrosé et réduit à une petite masse pulpeuse, rosée.

Les glandes surrénales et les autres viscères sont normaux.

L'estomac contient un peu d'aliments.

Examen histologique des reins. — Le rein gauche, complètement nécrosé, ne forme qu'une masse amorphe.

Le rein droit, enlevé par néphrectomie, est très congestionné. On n'aperçoit que quelques lésions très discrètes et très légères de plasmolyse périnucléaire.

Examen histologique du foie. — La congestion est assez marquée ; on aperçoit quelques minimes foyers d'hémorragie. De nombreux polynucléaires se trouvent dans les vaisseaux capillaires, dont les parois semblent tuméfiées.

Les cellules hépatiques ne sont guère modifiées dans leur aspect, mais elles ne contiennent plus trace de glycogène ; la graisse y fait aussi presque complètement défaut.

De plus, le foie montre un début de sclérose fibrillaire intertrabéculaire autour des espaces portes et des veines sus-hépatiques.

Expérience 29. — Lapin. Poids 2300 gr.

Le 20 septembre, injection dans le rein gauche d'environ 1 centimètre cube de solution de chlorure de zinc à 10 0/0. Aucun symptôme consécutif.

Le 4 octobre, même opération sur le rein droit. A la suite de cette opération, l'animal maigrit. Le 28 octobre, il tombe dans la prostration, est atteint de diarrhée et d'œdème de la tête. Il meurt le 30 octobre, 26 jours après la seconde opération.

Autopsie immédiate. — Le poids de l'animal est de 1955 grammes. Pas d'œdème.

Le foie, de volume normal, pèse 73 gr. 50 ; des zones congestionnées alternent avec des zones plus pâles.

La vésicule biliaire est remplie d'une bile très épaisse, vert foncé, presque noire.

Les reins sont entourés d'une capsule très épaisse ; leur substance corticale est striée de bandes de sclérose.

L'estomac est plein d'aliments.

L'intestin ballonné contient du mucus et des fèces.

Les autres viscères sont normaux.

Examen histologique des reins. — Les deux reins sont atteints d'une sclérose diffuse, très intense. De la capsule, considérablement épaissie, partent des bandes fibreuses qui segmentent le parenchyme en plusieurs îlots. Dans ceux-ci, chaque tube et chaque glomérule est entouré d'un anneau de tissu conjonctif ; la cavité des glomérules est distendue ; les bouquets vasculaires sont tantôt atrophiés, tantôt en prolifération cellulaire. Beaucoup de tubes sont atrophiés et leur épithélium est comme ratatiné ou bien en plasmolyse périnucléaire. Toutefois un certain nombre de tubes ont conservé l'aspect normal.

Examen histologique du foie. — Le foie est extrêmement congestionné. Tous les vaisseaux et capillaires sont gorgés de globules rouges ; des polynucléaires nombreux se voient dans les capillaires.

Les cellules hépatiques sont pour la plupart d'aspect normal, mais ne contiennent pas de glycogène ; quelques-unes toutefois sont plus volumineuses, ont un protoplasma moins grumeleux, plus clair et

contiennent encore une notable quantité de cette substance. Ces cellules, soit isolées, soit réunies par petits groupes, sont disséminées dans les diverses zones des lobules, sans aucune règle de topographie.

La graisse est modérément abondante, disséminée dans la majorité des cellules, à l'état de très fines granulations ; dans quelques cellules, cette graisse est très abondante et forme de gros grains de 3 à 6 μ de diamètre ; il n'est pas possible de dire si ce sont les mêmes cellules qui sont à la fois en surcharge glycogénique et en surcharge graisseuse.

Outre la congestion et les modifications cellulaires que nous venons de décrire, le foie montre encore un début de sclérose adulte péri-portale, caractérisée par une hyperplasie du tissu conjonctif des espaces portes et par l'insinuation de quelques fibrilles entre les travées hépatiques adjacentes.

Pas d'infiltration leucocytaire, pas de lésions des vaisseaux, ni des canaux biliaires.

Expérience 30. — Lapin. Poids 2470 gr.

Le 10 août, nous faisons, par voie lombaire, une injection dans le rein gauche de 1/4 de centimètre cube d'une solution de chlorure de zinc à 10 0/0.

Le 20 août, même opération à droite. Aucun symptôme consécutif, sauf un amaigrissement léger et passager.

Le 6 novembre, nous recommençons la même opération sur le rein gauche. La mise à nu de l'organe est rendue excessivement pénible par l'existence autour du rein d'une gangue fibro-graisseuse très adhérente ; le rein est de volume normal, sa capsule est très épaisse et très résistante. Après avoir placé la pince sur le pédicule rénal, nous injectons en plein parenchyme environ 1 centimètre cube de la solution de chlorure de zinc.

Cette opération ayant été très bien supportée par l'animal, nous recommençons de même sur le rein droit le 27 novembre.

Le 6 décembre, l'animal est un peu prostré ; nous le sacrifions.

Autopsie. — Le foie est d'aspect normal, mais très ferme ; il pèse 85 gr.

Les deux reins sont enveloppés d'une gangue fibro-graisseuse, excessivement épaisse, résistante et adhérente. Le rein droit est volumineux et montre une coupe bigarrée par l'alternance de zones de nécrose et de zones hémorragiques avec des bandes de sclérose ancienne. Le poids est de 23 grammes.

Le rein gauche est de volume normal, mais très ferme ; sur la coupe on aperçoit de nombreuses stries de sclérose ancienne. L'organe pèse 13 gr. 5.

Les autres viscères sont d'aspect normal.

L'estomac est rempli d'aliments.

Examen histologique des reins. — Le rein gauche est envahi par une sclérose excessivement développée ; de la capsule, considérablement épaissie, partent de larges bandes de tissu conjonctif très dense, au milieu duquel on ne reconnaît plus qu'avec peine quelques vestiges de glomérules et de tubes. Les portions de parenchyme rénal limitées par ces larges tractus fibreux sont elles-mêmes envahies par une sclérose diffuse qui encercle d'un anneau plus ou moins épais de tissu conjonctif chaque tube et chaque glomérule. La plupart des tubes sont altérés : les uns sont dilatés, les autres comprimés ; ils présentent presque tous diverses lésions de leur épithélium : abrasion ou plasmolyse périnucléaire à divers degrés. Les glomérules sont tassés, d'aspect plus dense que normalement ; les noyaux y paraissent être en nombre exagéré.

Le rein droit dans lequel la seconde injection a été pratiquée 9 jours seulement avant qu'on ne sacrifiait l'animal, présente une nécrose étendue et de volumineux foyers hémorragiques ; un début d'infiltration leucocytaire entre les tubes nécrosés est déjà appréciable sous la capsule ; en dehors de la zone nécrosée, le parenchyme est sclérosé, comme celui du rein gauche, avec des lésions épithéliales encore plus accentuées : abrasion cellulaire, plasmolyse, desquamation, dégénérescence graisseuse.

Examen histologique du foie. — Les cellules hépatiques se présentent presque toutes avec l'augmentation de volume et l'aspect clair,

liés à une abondante surcharge de glycogène ; les granulations raréfiées du protoplasma sont le plus souvent accumulées aux pôles biliaires des cellules ; la graisse se trouve en quantité modérée.

D'autre part, ce foie est nettement sclérosé ; le tissu conjonctif des espaces portes est notablement plus abondant qu'à l'état normal ; il envoie de fines ramifications qui s'insinuent entre les trabécules de cellules hépatiques, et forme aussi quelques bandes scléreuses assez larges, qui encerclent plus ou moins complètement certains lobules. On remarque encore, dans quelques espaces portes, de petits amas leucocytaires ; mais ils sont rares ; presque partout il s'agit d'une sclérose adulte. Quant aux vaisseaux et aux canaux biliaires qui cheminent dans les espaces portes, ils ne présentent aucune altération.

B. — INJECTIONS D'ACIDE CHROMIQUE.

Expérience 31. — Cobaye femelle. Poids 565 gr.

Le 12 octobre, nous injectons dans le rein gauche 1/2 centimètre cube de solution d'acide chromique à 1 0/0.

Le 19 novembre, même opération sur le rein droit.

L'animal meurt le 21 novembre, 44 heures après la seconde opération.

Autopsie une demi-heure après la mort.

Le rein gauche est très réduit de volume, pâle et dur.

Le rein droit est volumineux, extrêmement congestionné, et d'aspect grumeleux.

Le foie est congestionné, avec des zones plus jaunes ; l'organe, de consistance très molle, pèse 31 gr. 25.

La glande surrénale droite est parsemée de petits foyers hémorragiques. Rien à signaler dans les autres viscères.

Examen histologique des reins. — Le rein gauche présente une hyperplasie considérable du tissu conjonctif. Une sclérose encore jeune, généralisée, entoure tous les tubes et envahit les glomérules. Presque tous les tubuli sont dilatés, leur épithélium est abrasé ou en plasmolyse ; quelques-uns contiennent des cylindres albumineux.

Le rein droit est totalement nécrosé ; les cellules sont comme fixées

par l'acide chromique ; le protoplasma est homogène, grenu, très acidophile ; le noyau, ratatiné en un bloc se colore d'une façon très intense. Nous constatons enfin un début de dégénérescence graisseuse, mais pas d'infiltration leucocytaire.

Examen histologique du foie. — Il existe une congestion intense dans la zone centro-lobulaire ; les capillaires ectasiés sont gorgés de globules rouges et contiennent de nombreux leucocytes mono- et polynucléaires.

Les cellules hépatiques, restées d'apparence normale dans la zone périphérique du lobule, présentent, dans la zone moyenne, une vacuolisation très accentuée de leur protoplasma ; certaines cellules sont complètement creusées par les vacuoles, on ne distingue plus trace du réseau cytoplasmique. Dans la zone centrale du lobule, au pourtour de la veine sus-hépatique, entre les capillaires considérablement ectasiés, les cellules sont ratatinées, leur protoplasma est devenu homogène et très acidophile, leurs noyaux difficilement colorables. Entre ces cellules ratatinées et les parois des capillaires, un certain espace existe, rempli de sérosité (œdème).

Le glycogène a presque totalement disparu ; quelques rares cellules en contiennent encore de petites quantités. Par contre, l'acide osmique montre avec évidence qu'il existe ici une grande quantité de graisse ; ce sont des gouttelettes graisseuses qui remplissent presque toutes les vacuoles décrites ci-dessus dans les cellules hépatiques.

Pas de lésions du tissu conjonctif, ni des vaisseaux, ni des canaux biliaires.

Expérience 32. — Cobaye mâle. Poids 625 grammes.

Le 15 octobre, nous injectons $1/2$ centimètre cube de solution d'acide chromique à 1 0/0 dans le rein gauche.

Le 6 novembre, même opération sur le rein droit.

L'animal est sacrifié le 7 novembre, 28 heures après la seconde opération, au moment où il agonise.

Autopsie. — Il n'existe pas d'œdème.

Le rein gauche est nécrosé, réduit à une petite masse dure, jaunâtre.

Le rein droit présente un aspect hémorragique.

Le foie est le siège d'une congestion intense. Poids 20 gr. 50.

La glande surrénale droite contient à son centre un petit foyer d'hémorragie.

Les autres viscères sont normaux.

Examen histologique des reins. — Le rein gauche est totalement nécrosé. On remarque un envahissement colossal de leucocytes entre les débris des tubuli, et un début de formation de tissu scléreux.

Le rein droit est rempli de foyers hémorragiques ; les cellules des tubuli sont fixées par l'acide chromique ; leur protoplasma est grenu, acidophile ; leurs noyaux forment un bloc homogène, prenant très vivement les colorants.

Examen histologique du foie. — Les lésions du foie sont tout à fait semblables à celles du cas précédent (cobaye n° 31). La congestion est peut-être un peu plus intense ici, tandis que la vacuolisation et la surcharge graisseuse des cellules est un peu moins marquée. Le glycogène a également disparu presque en totalité. Pas de lésions intertitielles.

Expérience 33. — Cobaye femelle. Poids 350 gr.

Le 23 octobre, nous injectons 3/4 de centimètre cube de solution d'acide chromique à 1 0/0 dans le rein gauche.

Le 30 novembre, néphrectomie droite ; le rein enlevé est d'aspect normal.

L'animal agonisant est sacrifié le 2 décembre à 11 heures du soir, 57 heures après la deuxième opération.

Autopsie. — Il existe un œdème sous cutané très marqué ainsi qu'un épanchement séreux abondant dans le péritoine et dans les plèvres.

Le rein gauche est réduit à une petite masse blanchâtre.

Le foie est un peu congestionné et très mou.

L'estomac est presque complètement vide.

La vessie ne contient pas d'urine

Examen histologique des reins. — Le rein gauche est totalement détruit, abondamment infiltré de leucocytes.

Le rein droit, enlevé par néphrectomie, est très congestionné, mais les tubes et les glomérules sont intacts.

Examen histologique du foie. — Il existe une congestion marquée, surtout dans la zone péri-sus-hépatique. Les capillaires contiennent beaucoup de polynucléaires; les noyaux de leur endothélium semblent un peu tuméfiés.

Les cellules ne montrent pas de lésions appréciables; elles ne contiennent plus trace de glycogène, et la graisse y est également très peu abondante.

Pas de sclérose. Pas de lésions des vaisseaux, ni des canaux biliaires.

C. — INJECTIONS DE BICHLORURE DE MERCURE.

Expérience 34. — Cobaye femelle. Poids 540 gr.

Le 23 octobre, nous injectons 1/2 centimètre cube de solution de sublimé à 2 0/00 dans le rein gauche.

Le 12 novembre, néphrectomie droite; rein d'aspect normal. L'animal agonisant est sacrifié le 14 novembre, 55 heures après la seconde opération.

Autopsie. — L'anasarque est très abondante; le péritoine et les plèvres renferment un épanchement séreux.

Le foie est légèrement congestionné et pèse 48 gr. 50.

Le rein gauche, nécrosé en totalité, est réduit à une petite masse blanche, assez ferme.

Les poumons sont congestionnés et œdématisés.

Les autres viscères apparaissent normaux.

Examen histologique des reins. — Le rein gauche est nécrosé dans toute son étendue; on y constate un début d'infiltration leucocytaire et de dégénérescence graisseuse.

Le rein droit est très congestionné, mais n'offre pas d'autre altération.

Examen histologique du foie. — La congestion est assez intense et a amené quelques petites hémorragies surtout dans les zones centro-lobulaires.

Les cellules hépatiques ont pour la plupart l'aspect grumeleux, et

celles de la zone péri-sus-hépatique sont creusées de très nombreuses vacuoles que l'acide osmique montre remplies de grosses gouttes de graisse. Les noyaux de ces cellules sont intacts.

Il ne reste pas trace de glycogène.

Le tissu conjonctif est sain.

Expérience 35. — Cobaye mâle. Poids 255 gr.

Le 19 novembre, injection de 1/4 de centimètre cube de solution de sublimé à 2 0/00 dans le rein gauche.

Le 30 novembre, injection de 1/2 centimètre cube de solution de sublimé à 1 0/00 dans le rein droit.

L'animal meurt le lendemain, 29 heures après la seconde injection.

Autopsie immédiate. Nous trouvons des traces d'œdème sous-cutané, mais pas d'épanchement dans les séreuses.

Le foie, congestionné, pèse 12 gr. 25.

Le rein droit, très volumineux, a un aspect hémorragique.

Le rein gauche est réduit de volume, blanc rosé et très ferme.

La glande surrénale droite est le siège d'une petite hémorragie centrale.

Examen histologique des reins. — Le rein gauche est nécrosé dans une grande étendue, avec foyers hémorragiques. La portion subsistante de son parenchyme présente des lésions considérables, interstitielles et épithéliales : hyperplasie du tissu conjonctif, avec infiltration embryonnaire ; dilatation et atrophie des tubes ; aplatissement, desquamation, ou plasmolyse de l'épithélium ; présence de cylindres albumineux dans nombre de tubes. Les glomérules sont à peu près intacts. Dans la région médullaire, nous trouvons de la congestion et de l'œdème interstitiel ; tous les tubes sont dilatés, leur épithélium est desquamé, et leur lumière est encombrée de cellules et de débris de cylindres.

Le rein droit est atteint d'une congestion très intense, avec nombreux foyers hémorragiques. Les lésions épithéliales sont variées, très profondes, absolument diffuses. Tous les tubes sont encombrés

de cellules desquamées. Les cavités glomérulaires sont distendues par une substance grumeleuse.

Examen histologique du foie. — La congestion du foie est intense ; les capillaires contiennent de nombreux polynucléaires.

Les cellules de la périphérie du lobule sont d'aspect normal, mais celles de la zone moyenne et de la zone péri-sus-hépatique présentent l'aspect grumeleux ; beaucoup d'entre elles sont creusées de vacuoles plus ou moins irrégulières et volumineuses. Leurs noyaux ne sont pas altérés. Un petit nombre de ces vacuoles seulement contiennent quelques gouttelettes de graisse.

Toutes les cellules sont vides de glycogène.

Pas de lésions du tissu conjonctif, ni des vaisseaux.

D. — INJECTIONS DE CANTHARIDATE DE POTASSE.

Expérience 36. — Cobaye mâle. Poids 565 gr.

Le 5 novembre, injection de 1 centimètre cube de solution de cantharidate de potasse à 0, 5 0/00 dans le rein gauche.

Le 9 novembre, néphrectomie droite. Le rein enlevé est d'aspect macroscopique normal.

L'animal succombe le 11 novembre, 46 heures après la seconde opération.

Autopsie. — Il n'existe pas d'œdème. Le foie est légèrement congestionné et pèse 26 gr. 25.

Le rein gauche est volumineux, d'aspect bigarré, blanchâtre et rouge violacé.

Les poumons sont extrêmement congestionnés et œdématisés. La vessie est vide.

Examen histologique des reins. — Le rein gauche est nécrosé dans toute son étendue ; l'épithélium des tubuli est rétracté, leurs noyaux incolores ; les bouquets glomérulaires sont également rétractés ; entre les tubes, le tissu conjonctif est œdématisé ; début de dégénérescence graisseuse. A la périphérie, nous trouvons une infiltration de leucocytes entre les tubes.

Le rein droit montre de minimas lésions de plasmolyse périnucléaire.

Examen histologique du foie. — La congestion y est marquée. Les lésions cellulaires prédominent dans la région péri-sus-hépatique ; quelques cellules ont leur protoplasma grumeleux ; beaucoup sont creusées de vacuoles, remplies pour la plupart de grosses gouttes de graisse. Le glycogène a complètement disparu.

Expérience 37. — Cobaye femelle. Poids 560 gr.

Le 5 novembre, injection de 1 centimètre cube de solution de cantharidate de potasse à 0, 5 0/00 dans le rein gauche.

Le 19 novembre, même opération à droite. L'animal maigrit, ses poils tombent. Il est sacrifié le 10 décembre, 21 jours après la seconde opération. Il pèse à ce moment 480 grammes.

Autopsie. — Nous ne trouvons pas d'œdème ; le foie est volumineux, de teinte jaunâtre, il pèse 26 grammes.

Le rein gauche est volumineux, blanchâtre.

Le rein droit est nécrosé, grumeleux et très réduit de volume.

Tous les autres organes paraissent sains ; l'urine contenue dans la vessie présente des traces d'albumine.

Examen histologique des reins. — Le rein droit est en nécrose totale ; envahi, à la périphérie, par des leucocytes.

Le rein gauche montre des lésions de néphrite diffuse, portant à la fois sur le tissu conjonctif et sur les épithéliums ; le premier est partout en prolifération, il engaine les tubes et les glomérules d'un anneau encore peu dense où abondent les cellules conjonctives jeunes. Les glomérules et les tubes sont les uns dilatés, les autres atrophiés, comprimés ; l'épithélium est abrasé ou en plasmolyse ; dans quelques tubes cependant, il paraît intact.

Examen histologique du foie. — Nous n'observons pas de congestion, mais un apport de polynucléaires assez abondants dans les capillaires. Toutes les cellules hépatiques sont volumineuses et présentent l'état clair qui correspond à une infiltration très abondante de glycogène ; il ne reste pas une seule cellule qui ne soit ainsi mo-

diffiée. La graisse existe en très minime quantité. Le tissu conjonctif et les vaisseaux sont normaux.

Expérience 38. — Cobaye femelle. Poids 530 gr.

Le 5 novembre, injection de 1 centimètre cube de solution de cantharidate de potasse à 0,5 0/00 dans le rein gauche. Amaigrissement consécutif ; le poids tombe à 450 grammes.

Le 21 novembre, même opération sur le rein droit. Amaigrissement, chute des poils, prostration. L'animal est sacrifié le 27 novembre, 6 jours après la seconde opération ; il ne pèse plus que 380 grammes.

Autopsie. — Il n'existe pas d'œdème. Le foie est d'aspect normal, mais de consistance très molle.

Le rein gauche, totalement nécrosé, forme une petite masse pulpeuse, rosée.

Le rein droit est volumineux, parsemé de foyers hémorragiques qui lui donnent un aspect bigarré.

Les autres viscères sont normaux.

Examen histologique des reins. — Le rein gauche est en nécrose totale ; à sa périphérie, il subit l'envahissement leucocytaire.

Le rein droit, dans une assez grande portion de son étendue, est rempli de foyers hémorragiques et de vaisseaux dilatés à l'extrême et gorgés de sang. Les tubuli sont nécrosés et partout on note un apport colossal de polynucléaires. Sous la capsule, le tissu conjonctif commence à réagir, ses cellules se multiplient.

En dehors de cette zone de nécrose et d'hémorragies, le parenchyme rénal est profondément altéré par une néphrite aiguë ; il existe une congestion intense, une prolifération active des cellules conjonctives, une dilatation des tubuli, dont l'épithélium montre tous les degrés d'altération : plasmolyse, tuméfaction trouble, desquamation, destruction complète. La lumière de beaucoup de ces tubes est encombrée de cylindres albumineux ; les glomérules sont pleins de sang.

Examen histologique du foie. — La congestion existe, mais à un degré léger. Les cellules hépatiques ont, d'une façon générale, conservé leur aspect normal, mais elles contiennent très peu de glyco-

gène. Un certain nombre parmi elles présentent l'aspect condensé, grumeleux et ne possèdent pas trace de glycogène ; d'autres, au contraire, sont volumineuses, distendues ; leur protoplasma est clair et riche en glycogène. Ces divers états de la cellule hépatique s'entremêlent dans chaque lobule, sans aucune règle de répartition topographique. La graisse est, en général, très peu abondante ; quelques rares cellules en contiennent une goutte volumineuse.

Pas d'altérations des vaisseaux, ni du tissu conjonctif.

Nous devons tout d'abord justifier le procédé auquel nous avons eu recours ici : on pourrait invoquer, en effet, pour expliquer les lésions hépatiques que nous avons obtenues dans cette série d'expériences, la diffusion dans l'organisme des substances nocives injectées dans les reins.

Mais cette objection ne résiste pas à l'observation du fait suivant : lorsqu'après avoir injecté une substance toxique dans un seul rein, nous enlevions l'autre rein quelques jours plus tard par néphrectomie, nous ne trouvions dans ce dernier qu'une minime congestion, suffisamment expliquée, d'ailleurs, par l'attrition exercée sur lui pendant l'opération ; mais aucune lésion de néphrite n'y était visible, alors même que la substance toxique employée (sublimé ou cantharidate) était de celles qui portent habituellement leurs effets avec une prédilection toute marquée sur les reins lorsqu'elles produisent une intoxication générale. Cette constatation nous paraît suffire à justifier le procédé employé, et nous autorise à attribuer aux seuls troubles de la fonction rénale les lésions hépatiques observées ici.

A. — Sur les douze animaux de cette série d'expériences, huit sont morts rapidement, de 24 à 57 heures après l'opération portant sur le second rein ; dans ces cas, les injec-

tions caustiques avaient déterminé une nécrose *totale* des reins ; et soit que ces injections aient été bilatérales, soit qu'elles aient été unilatérales et qu'on ait ensuite enlevé le second rein par néphrectomie, tous ces animaux ont vu supprimer complètement, à quelques jours d'intervalle, les fonctions de leurs deux reins. Ils sont morts dans les délais habituels, et à leur autopsie, nous avons trouvé des reins nécrosés ordinairement dans leur totalité, et envahis à leur périphérie par des leucocytes, polynucléaires et macrophages, venant résorber ce tissu mortifié. Dans quelques cas, la nécrose des reins, pour être très étendue, n'était pas totale, et il restait au voisinage du hile une petite zone de parenchyme ; mais celui-ci présentait alors des lésions épithéliales si intenses que la fonction rénale était assurément annihilée d'une façon complète.

Or les foies de ces huit animaux nous ont tous présenté des lésions identiques à celles que nous avons déjà constamment rencontrées, tant après néphrectomie ou ligature urétérale double, qu'après cautérisation massive des deux reins : congestion plus ou moins intense, mais constante, allant jusqu'à la production de petits foyers hémorragiques chez deux cobayes [n° 34 (sublimé) et n° 28 (chlorure de zinc)], — apport de nombreux polynucléaires dans les capillaires, — disparition presque toujours complète du glycogène, — enfin modifications de l'aspect des cellules hépatiques. Seuls, deux cobayes qui avaient reçu dans un rein l'un (n° 33) de l'acide chromique, l'autre (n° 28) du chlorure de zinc, et qui avaient succombé à l'ablation de l'autre rein, n'ont pas montré d'altération notable de leurs cellules hépatiques. Dans tous les autres cas, les cellules

ont présenté, les unes l'aspect grumeleux, les autres la vacuolisation de leur protoplasma ; toujours ces lésions cellulaires prédominaient dans la zone centro-lobulaire lorsqu'elles n'y étaient pas exclusivement localisées ; constamment dans ces cas, les vacuoles protoplasmiques étaient liées à la présence de volumineuses gouttes de graisse qui remplissaient plus ou moins complètement nombre de cellules.

Nous retrouvons donc ici des modifications du foie très comparables à celles que provoque la suppression des fonctions rénales par néphrectomie ou ligature urétérale double ; mais l'analogie est encore plus complète avec les lésions hépatiques provoquées par la cautérisation massive des reins ; dans les deux séries d'expériences, en effet, on retrouve, associée aux autres lésions communes, cette même infiltration graisseuse dans les cellules vacuolisées. Ici encore, il nous semble logique de supposer la production de substances toxiques dans les tissus mortifiés, substances toxiques qui jouent sans doute un rôle dans la production de cette infiltration graisseuse du foie.

B. — Chez les quatre autres animaux de cette série (lapins 29 et 30, cobayes 37 et 38), nous avons réussi à ne produire que des nécroses *partielles* des reins, avec lésions de néphrite diffuse dans le reste du parenchyme.

Les deux cobayes ont reçu du cantharidate de potasse dans les deux reins ; l'un de ces organes a été nécrosé dans toute son étendue ; l'autre montre des lésions généralisées et intenses de néphrite mixte, surtout épithéliale. Les deux lapins ont reçu du chlorure de zinc ; chez eux, les lésions interstitielles l'emportent sur les lésions épithéliales.

Deux de ces animaux (cobaye 38, lapin 29) ont mal résisté à ces lésions : le cobaye, très malade, a été sacrifié le sixième jour ; le lapin est mort au bout de vingt-six jours. Les deux autres animaux (cobaye 37, lapin 30) ont résisté beaucoup mieux ; ils ne paraissaient pas très malades au moment où on les a sacrifiés, le cobaye vingt et un jours après la seconde opération, le lapin dix jours après la quatrième injection intra-rénale.

Or les foies de ces quatre animaux montrent deux types de modifications tout à fait opposés.

Les deux premiers présentent des altérations qui se rapprochent beaucoup par leur nature de celles que nous avons observées chez les animaux succombant à la suppression complète et brusque des fonctions rénales ; mais ces altérations se trouvent ici à des degrés moindres, et différents même dans l'un et l'autre cas :

Chez le lapin 29, qui avait fini par succomber à sa néphrite, le foie montre une congestion intense, avec apport de nombreux polynucléaires dans les capillaires ; en outre, le glycogène a presque complètement disparu, la plupart des cellules hépatiques n'en contiennent plus trace ; seules, un très petit nombre de cellules montrent qu'elles résistent encore, elles présentent l'aspect clair et renferment du glycogène en notable quantité. Mais cette réaction, au moment de la mort de l'animal, est minime.

Chez le cobaye 38, que nous avons sacrifié au 6^e jour après l'injection de cantharidate dans le second rein, et qui semblait assez malade, quoique encore résistant, le foie était moins congestionné que chez l'animal précédent ; le glycogène avait moins complètement disparu, il en restait

une petite quantité dans la plupart des cellules ; quelques-unes seulement en étaient complètement dépourvues et avaient pris l'aspect grumeleux ; d'autres par contre en contenaient une quantité exagérée et avaient pris l'aspect clair. Mais ici encore la réaction du foie était peu vive, et semblait plutôt commencer à fléchir.

Les deux autres animaux qui, au moment où on les a sacrifiés, résistaient d'une façon beaucoup plus efficace à des lésions rénales d'ailleurs moins nécrotiques, montrent un état tout différent de leur foie : toutes les cellules hépatiques sont volumineuses, en état clair, et gorgées d'une grande quantité de glycogène, état qui répond sans doute, comme nous l'avons déjà vu maintes fois, à une suractivité antitoxique du foie.

Outre ces modifications cytologiques, le foie des deux lapins présente un début manifeste de sclérose péri-portale, sclérose adulte, fibrillaire, plus développée chez le lapin 30, dont la sclérose rénale avait évolué pendant près de quatre mois, que chez le lapin 29 qui avait succombé en moins d'un mois.

§ 6. — Injections intra-veineuses et sous-cutanées d'urine et de divers poisons urinaires.

Nous avons enfin étudié les modifications hépatiques que peuvent déterminer les injections intra-veineuses ou sous-cutanées d'urine en nature ou de diverses substances plus ou moins toxiques que l'on rencontre dans l'urine normale. Mais, sur ce point, nos recherches sont encore très incomplètes. D'ailleurs, s'il est intéressant de rechercher l'action

que peuvent exercer ces substances sur le foie, il ne faut pas se dissimuler que ce n'est là qu'un procédé détourné et ne reproduisant que très imparfaitement les conditions de l'insuffisance rénale. Celle-ci, en effet, il ne faut pas l'oublier, retient dans l'organisme, non point de l'urine, mais les éléments qui devraient devenir de l'urine.

Nous avons indiqué au début de notre travail la technique que nous avons suivie dans ces expériences.

A. — INJECTIONS INTRA-VEINEUSES D'URINE.

Expérience 39. — Lapine. Poids 2870 gr.

Injectons intra-veineuses de 10 centimètres cubes d'urine, répétées tous les 2 ou 3 jours du 9 juillet au 2 août. L'animal a reçu au total 410 centimètres cubes en 25 jours. Il a maigri de 500 grammes, sans présenter aucun autre symptôme.

Le 2 août, il meurt subitement pendant l'injection par suite de l'introduction accidentelle d'une bulle d'air dans la veine.

L'autopsie, pratiquée immédiatement, montre des reins d'aspect normal. Le foie est volumineux, brun marron foncé, de consistance normale. Il pèse 125 grammes, c'est-à-dire 5,20/0 du poids de l'animal. Les autres viscères sont d'aspect normal.

Examen histologique des reins. — Lésions étendues et marquées de plasmolyse périnucléaire (Castaigne et Rathery).

Examen histologique du foie. — Toutes les cellules hépatiques présentent un état clair dû à la raréfaction des granulations protoplasmiques et à leur agglomération à la périphérie de la cellule. Elles sont infiltrées d'une quantité considérable de glycogène, et contiennent peu de graisse. Les noyaux sont normaux.

Pas de sclérose, pas d'angiocholite ; vaisseaux sanguins normaux.

Expérience 40. — Lapin. Poids 2530 gr.

Injectons intra-veineuses de 20 centimètres cubes d'urine, répétées tous les 2 ou 3 jours du 19 septembre au 16 novembre.

A reçu en tout 640 centimètres cubes d'urine en 59 jours.

Aucun symptôme pendant les 45 premiers jours. Puis amaigrissement assez rapide ; l'animal perd 300 grammes en 10 jours, et paraît très prostré.

Le 17 novembre, il est sacrifié par traumatisme bulbaire, 24 heures après la dernière injection.

A *l'autopsie*, le foie est de volume normal, un peu pâle, et de consistance plus ferme que normalement ; il pèse 96 grammes, c'est-à-dire 4,26 0/0 du poids du corps.

Les reins sont d'aspect normal et pèsent 7 gr. 10 et 7 grammes.

L'estomac et les intestins sont remplis de matières alimentaires.

Tous les autres viscères paraissent normaux.

Examen histologique des reins. — Quelques lésions discrètes, parseminées de plasmolyse périnucléaire.

Examen histologique du foie. — Les cellules hépatiques sont considérablement hypertrophiées, surtout autour des espaces portes, et présentent l'aspect clair par raréfaction des granulations protoplasmiques, qui s'accumulent au voisinage des pôles biliaires de la cellule. Ces cellules en état clair sont surchargées de glycogène, et contiennent quelques fines granulations graisseuses.

Pas de congestion. Pas de sclérose. Vaisseaux et canaux biliaires normaux.

Expérience 40 bis. — Lapin. Poids 2830 gr.

Injectons de 20 centimètres cubes d'urine, répétées tous les 2 ou 3 jours, d'abord intra-veineuses du 19 septembre au 6 novembre, puis sous-cutanées du 8 novembre au 11 décembre, les veines de l'oreille étant devenues imperméables à l'aiguille.

A reçu en tout 1.020 centimètres cubes d'urine en 83 jours.

Aucun symptôme. Poids stationnaire pendant deux mois : puis léger amaigrissement (2750 gr.).

L'animal est sacrifié par traumatisme bulbaire le 19 décembre, huit jours après la dernière injection.

A *l'autopsie*, le foie est augmenté de volume, de teinte un peu plus pâle que normalement, de consistance ferme ; il présente à la

coupe quelques tractus fibreux, blanchâtres. Il pèse 140 grammes, c'est-à-dire 5 0/0 du poids du corps.

Les reins sont d'aspect normal et pèsent respectivement 7 gr. 45 et 7 gr. 80. Tous les autres viscères paraissent également sains.

Examen histologique des reins. — Les glomérules et la grande majorité des tubes sont normaux. Quelques tubuli contorti présentent des lésions de plasmolyse périnucléaire assez accusées.

Examen histologique du foie. — Presque toutes les cellules hépatiques présentent l'état clair avec surcharge glycogénique. Quelques îlots de cellules ont conservé l'aspect habituel, notamment autour des espaces portes et des veines sus-hépatiques.

La graisse est extrêmement peu abondante.

Léger degré de sclérose adulte péri-portale, avec prolongements pénicillés entre les travées cellulaires. Pas d'infiltration embryonnaire. Pas de lésions des vaisseaux, ni des canaux biliaires.

Expérience 41. — Lapine. Poids 2245 gr.

Injections intra-veineuses de 10 centimètres cubes d'urine, répétés tous les 2 ou 3 jours, sans interruption du 6 août au 17 octobre.

Le 20 octobre, la lapine, qui était devenue pleine, met bas ; ses petits sont tués aussitôt, donc pas d'allaitement. L'animal pèse à ce moment 3190 gr.

Le 25 octobre, on reprend la série d'injections qui avait été interrompue depuis le 17, et on la continue jusqu'au 24 novembre. Mais les dernières injections sont pratiquées sous la peau, les veines des oreilles étant devenues imperméables à l'aiguille.

La lapine a reçu en tout 520 centimètres cubes d'urine, en l'espace de 111 jours.

Elle a très bien supporté ces injections jusqu'au moment où elle a mis bas. A partir de ce moment, elle maigrit continuellement, et tombe de 3190 grammes à 2630 grammes, en même temps qu'elle présente une certaine prostration ; cependant elle continue à bien manger.

Le 26 novembre, on la sacrifie par traumatisme bulbaire.

A l'autopsie, on trouve quelques vésicules de coccidiose dans l'épiploon ; mais aucune intra-viscérale.

Les reins sont plutôt petits, assez fermes à la coupe, de teinte un peu pâle ; ils pèsent chacun 8 gr. 6.

Le foie est volumineux, jaune, très ferme, à surface sillonnée de dépressions, paraissant atteint à la fois de cirrhose et de dégénérescence graisseuse. Sa densité semble diminuée ; il ne pèse que 102 gr., c'est-à-dire 3,9 0/0 du poids de l'animal.

Les glandes surrénales sont d'aspect normal, de même que tous les autres viscères, notamment l'utérus. L'estomac et l'intestin sont pleins d'aliments.

Examen histologique des reins. — Quelques rares tubes montrent un très léger degré de plasmolyse périnucléaire. Pas de congestion, ni de sclérose.

Examen histologique du foie. — Les cellules hépatiques sont excessivement altérées : elles présentent une augmentation de volume souvent considérable avec aspect clair par raréfaction des granulations protoplasmiques, avec conservation du réticulum cytoplasmique coïncidant avec une surcharge de glycogène, et d'autre part elles sont creusées d'énormes vacuoles, qui contiennent de grosses gouttes de graisse. Glycogène et graisse coexistent dans les mêmes cellules. Les noyaux de ces cellules sont normaux, et même souvent hypertrophiés.

Léger degré de sclérose adulte, bi-veineuse, avec irradiations pénicillées entre les travées de cellules hépatiques.

Pas d'infiltration embryonnaire. Vaisseaux et canaux biliaires normaux.

Expérience 42. — Lapin. Poids 2345 gr.

Injectons de 10 centimètres cubes d'urine, répétées tous les 2 ou 3 jours, d'abord intra-veineuses, du 6 août au 10 novembre, puis sous-cutanées, du 13 novembre au 8 décembre (les veines des oreilles sont devenues à la longue imperméables à l'aiguille).

A reçu en tout 700 centimètres cubes d'urine en 124 jours.

Aucun symptôme. Augmentation de poids pendant les trois premiers mois (atteint 3050 gr. le 10 novembre), puis léger amaigrissement (pèse 2850 gr. le 8 décembre).

Sacrifié le 3 janvier 1907, vingt-cinq jours après la dernière injection.

L'animal a augmenté de 340 grammes pendant ces 25 jours (poids 3190 gr.).

Autopsie. — Le foie est volumineux, un peu pâle, de consistance très ferme ; surface lisse ; quelques tractus fibreux, blanchâtres, sur les coupes. Le foie pèse 137 grammes, c'est-à-dire 4, 3 0 0 du poids du corps.

Les reins sont d'aspect normal ; ils pèsent 9 gr. 20 et 9 gr. 30.

L'estomac est plein d'aliments.

Les autres viscères paraissent normaux.

L'urine contenue dans la vessie n'est pas albumineuse.

Examen histologique des reins. — L'un des reins est absolument normal.

L'autre montre un certain nombre de tubuli dont les cellules présentent un espace clair autour du noyau ; mais partout la bordure en brosse est parfaitement intacte, et le noyau d'aspect normal.

Examen histologique du foie. — La plupart des cellules hépatiques présentent un léger degré de clarification du protoplasma et de surcharge glycogénique ; mais ces modifications sont beaucoup moins intenses que dans les cas précédents. Les cellules qui avoisinent les espaces portes et les veines sus-hépatiques ont conservé leur aspect normal, et contiennent moins de glycogène que les autres.

La graisse est en quantité modérée, plus abondante dans les parois des capillaires que dans l'intérieur des cellules hépatiques.

Le tissu conjonctif est nettement en prolifération autour des espaces portes ; les noyaux y sont en très grand nombre, mais cette sclérose s'infiltré peu dans l'intérieur des lobules, qu'elle tend à entourer plus qu'à envahir.

B. — INJECTIONS INTRA-VEINEUSES D'URÉE.

Expérience 43. — Lapin. Poids 2050 gr.

Injectons intra-veineuses de 10 centimètres cubes, puis de 20 centimètres cubes de solution d'urée à 30 0/0, répétées tous les jours du 27 décembre au 6 janvier. A reçu en tout 130 centimètres cubes, c'est-à-dire 39 grammes d'urée en dix jours, sans présenter de phénomènes morbides apparents. Sacrifié le 7 janvier, vingt-quatre heures après la dernière injection.

Autopsie. — Foie un peu pâle ; poids 59 grammes. Reins d'aspect normal. L'urine que contient la vessie est légèrement albumineuse.

Examen histologique des reins. — Congestion assez marquée. Dans quelques tubes assez rares, les cellules présentent un début de plasmolyse périnucléaire.

Examen histologique du foie. — Congestion légère. La plupart des cellules sont normales, contenant une quantité modérée de glycogène et de graisse. Quelques-unes sont en état clair avec surcharge glycogénique. Pas d'altérations du tissu conjonctif.

Expérience 44. — Lapin. Poids 2250 gr.

Injectons intra-veineuses de 10 centimètres cubes, puis de 20 centimètres cubes d'une solution d'urée à 30 0/0, répétées tous les jours du 27 décembre au 2 janvier.

A reçu en tout 100 centimètres cubes de solution, c'est-à-dire 30 grammes d'urée, en 6 jours, sans aucun symptôme, sauf au moment de la dernière injection qui détermina une stupeur profonde pendant quelques instants.

Trouvé mort le lendemain matin

Autopsie. — Foie très congestionné ; poids 60 grammes. Reins légèrement congestionnés. Autres viscères normaux.

Examen histologique des reins. — Congestion modérée. Les cellules d'un grand nombre de tubes sont abrasées (altération cadavérique ?).

Examen histologique du foie. — Congestion considérable ; les vaisseaux et les capillaires contiennent une forte proportion de poly-

nucléaires. Les cellules hépatiques, complètement vides de glycogène, ont un protoplasma qui semble condensé, les granulations masquant complètement le réticulum. La graisse est en quantité modérée, et se trouve surtout en dehors des cellules hépatiques. Pas d'altérations du tissu conjonctif.

C. — INJECTIONS DE SELS D'AMMONIAQUE.

Expérience 45. — Cobaye femelle. Poids 485 gr.

Injections sous-cutanées de 2 centimètres cubes de solution de carbonate d'ammoniaque à 5 0/0.

A reçu 30 centimètres cubes, c'est-à-dire 1 gr. 50 de carbonate d'ammoniaque 56 jours. Pas d'amaigrissement ; chute des poils.

Sacrifié le 4 janvier, trois jours après la dernière injection.

Autopsie. — Foie pâle ; poids 22 gr. 50. Reins d'aspect normal.

Examen histologique des reins. — Quelques rares cellules ont un espace clair périnucléaire.

Examen histologique du foie. — Les cellules hépatiques de la zone centro-lobulaire sont en état clair avec surcharge glycogénique très marquée. Les cellules de la zone périphérique des lobules sont normales et contiennent une quantité modérée de glycogène. Graisse peu abondante. Pas de sclérose.

Expérience 46. — Lapin. Poids 2020 gr.

Injections intra-veineuses de 10 centimètres cubes de solution de carbonate d'ammoniaque à 1 0/0, répétées tous les 2 ou 3 jours du 5 novembre au 3 décembre.

A reçu en tout 140 centimètres cubes, c'est-à-dire 1 gr. 40 de carbonate d'ammoniaque, en 28 jours. sans présenter aucun trouble morbide apparent.

Sacrifié le 5 décembre, quarante-huit heures après la dernière injection.

Autopsie. — Foie brun foncé, poids : 92 grammes. Reins d'aspect normal. Aucune lésion macroscopique.

Examen histologique des reins. — Congestion légère. De nom-

breuses cellules des tubuli présentent un espace clair autour du noyau et dans la portion centro-tubulaire.

Examen histologique du foie. — Les cellules hépatiques sont les unes normales, contenant une quantité modérée de glycogène ; les autres en état clair et surcharge glycogénique. Ces deux aspects s'entremêlent sans aucun ordre, en quantité sensiblement égale dans tous les lobules. Quelques rares cellules contiennent une goutte de graisse assez volumineuse dans une vacuole. Pas d'altération des vaisseaux ni du tissu conjonctif.

Expérience 47. — Lapin. Poids 2200 gr.

Le 5 novembre, injection intra-veineuse de 10 centimètres cubes de solution de chlorhydrate d'ammoniaque à 20/0. Coma immédiat, avec convulsions, exagération des réflexes et dilatation pupillaire. Ces accidents durent une demi-heure.

Les injections suivantes, pratiquées tous les deux ou trois jours, à la dose de 5, puis de 6, puis de 7 centimètres cubes, ne déterminent aucun accident.

A reçu en tout 100 centimètres cubes, c'est-à-dire 2 grammes de chlorhydrate d'ammoniaque, en 38 jours.

Sacrifié le 5 décembre, deux jours après la dernière injection.

Autopsie. — Foie un peu pâle ; poids 87 gr. 50. Reins normaux.

Examen histologique des reins. — Aspect normal. Quelques rares cellules des tubuli montrent un léger espace clair péri-nucléaire.

Examen histologique du foie. — Toutes les cellules hépatiques, sauf celles qui entourent immédiatement les espaces portes et quelques veines sus-hépatiques, sont en état clair avec surcharge glycogénique extrêmement abondante ; beaucoup d'entre elles sont très augmentées de volume. La graisse est en quantité modérée, et se trouve surtout en dehors des cellules hépatiques.

Pas d'altérations des vaisseaux ni du tissu conjonctif.

D. — INJECTIONS DE SELS DE POTASSE.

Expérience 48. — Cobaye femelle. Poids 530 gr.

Injections sous-cutanées de 1 centimètre cube puis de 2 centimètres cubes de solution de bicarbonate de potasse à 1 0/0.

A reçu 20 centimètres cubes, c'est-à-dire 0 gr. 20 de bicarbonate de potasse, en 56 jours. Amaigrissement ; chute des poils.

Sacrifié le 4 janvier, trois jours après la dernière injection. Poids 480 grammes.

Autopsie. — Foie pâle. Poids 30 gr. 65. Reins d'aspect normal.

Examen histologique des reins. — Aucune altération.

Examen histologique du foie. — Presque toutes les cellules hépatiques sont en état clair, avec surcharge très abondante de glycogène ; seules quelques cellules péri-sus-hépatiques ont leur aspect ordinaire. La graisse est très peu abondante. Pas de lésions du tissu conjonctif.

Expérience 49. — Cobaye femelle. Poids 535 gr.

Injections sous-cutanées de 2 centimètres cubes de solution de chlorure de potassium à 2, 5 0/0.

A reçu 30 centimètres cubes, c'est-à-dire 0 gr. 75 de KCl, en 56 jours. Léger amaigrissement. Chute des poils.

Sacrifié le 4 janvier, trois jours après la dernière injection.

Autopsie. — Foie pâle ; poids 21 grammes. Reins d'aspect normal.

Examen histologique des reins. — Aucune lésion.

Examen histologique du foie. — Pas de lésions ; quelques cellules sont en état clair avec une légère surcharge de glycogène. Graisse très peu abondante. Pas de sclérose.

Expérience 50. — Lapin. Poids 2200 gr.

Injections intra-veineuses de 10 centimètres cubes de solution de chlorure de potassium à 0, 55 0/0, répétées tous les deux jours du 5 décembre au 3 janvier.

A reçu en tout 150 centimètres cubes, c'est-à-dire 0 gr. 825 KCl, en 29 jours, sans présenter aucun trouble morbide apparent.

Sacrifié le 5 janvier, quarante-huit heures après la dernière injection.

Autopsie. — Le foie est brun foncé. Les reins et tous les viscères paraissent normaux. L'urine contenue dans la vessie n'est pas albumineuse.

Examen histologique des reins. — Très légère congestion ; quelques cellules des tubuli présentent un espace clair autour du noyau et dans leur portion centro-tubulaire.

Examen histologique du foie. — Presque toutes les cellules hépatiques présentent l'état clair très accentué, avec surcharge considérable de glycogène ; la graisse s'y trouve en quantité modérée. Autour des espaces portes, d'ailleurs normaux, il reste une couronne de cellules hépatiques qui ont conservé leur aspect habituel, les granulations protoplasmiques y sont très abondantes, et le glycogène s'y trouve en quantité normale. Pas de modifications du tissu conjonctif.

A. — Les cinq lapins qui ont reçu des *injections d'urine dans les veines*, à des doses variant de 110 à 1020 centimètres cubes, pendant un espace de temps variant de 25 à 124 jours, ont tous présenté des modifications plus ou moins importantes du foie, alors que les reins ne montraient que de minimes lésions de plasmolyse périnucléaire.

Tout d'abord macroscopiquement, le foie est presque constamment augmenté de volume et de poids ; chez deux de nos lapins, il représentait jusqu'à 5 0/0 du poids du corps, au lieu du chiffre normal de 4 0/0. Il est généralement pâle, décoloré.

Au point de vue histologique, la modification essentielle, constante, porte sur les cellules hépatiques ; elle est caractérisée par l'augmentation de volume, l'état clair du protoplasma et la surcharge glycogénique, que nous avons déjà si

souvent rencontrés et décrits au cours de ce travail. Cet aspect cellulaire est parfois généralisé à tout l'organe ; d'autres fois il prédomine ou même existe exclusivement au poulour des vaisseaux, soit portes, soit sus-hépatiques ; dans deux cas au contraire, c'est dans la zone moyenne du lobule qu'il est à son maximum. Cet état de surcharge glycogénique persiste longtemps après la cessation des injections d'urine : le lapin 40, sacrifié huit jours après la dernière injection, avait encore le foie gorgé de glycogène, et chez le lapin 42, sacrifié vingt-cinq jours après la dernière injection, on trouvait encore une quantité un peu exagérée de cette substance.

Une seconde modification histologique du foie, qui apparaît seulement chez les animaux soumis à des injections très longtemps répétées, mais qui semble constante dans ces cas, est l'apparition d'un certain degré de sclérose, bi-veineuse chez l'un (lapin 41), exclusivement péri-portale chez les deux autres (lapins 40 et 42).

En outre, l'un de ces lapins (n° 41) présentait une abondante infiltration graisseuse de son foie ; il faut remarquer qu'il s'agit dans ce cas d'une femelle qui avait eu une gestation pendant le cours de l'expérience, et dont le foie par conséquent avait été vraisemblablement soumis à une double cause de suractivité fonctionnelle. Peut-être encore faudrait-il attribuer un certain rôle à la coccidiose dont était atteint cet animal ?

B. — *Les injections intraveineuses d'urée* que nous avons pratiquées sont en nombre encore trop restreint pour que nous puissions en tirer des conclusions fermes. Cependant les deux cas étudiés ici concordent très exactement avec les résultats expérimentaux obtenus antérieurement par M. Gouget.

L'un de nos lapins (n° 44) a succombé après avoir reçu en six jours 30 grammes d'urée, quantité cependant notablement inférieure à la dose habituellement mortelle ; à l'autopsie, nous avons trouvé un foie très congestionné et des cellules hépatiques vides de glycogène : altérations identiques à celles que signale M. Gouget chez un lapin sacrifié pendant qu'il présentait des convulsions.

L'autre lapin (n° 43) a été sacrifié après avoir reçu 39 grammes d'urée en dix jours, sans trouble apparent de la santé. Son foie était légèrement congestionné ; la plupart des cellules hépatiques étaient normales ; mais quelques-unes d'entre elles étaient en état clair avec surcharge glycogénique ; il n'y avait là toutefois qu'un léger degré de cette modification cellulaire. M. Gouget, par des injections analogues, mais à doses beaucoup plus élevées, avait déjà obtenu cet état clair des cellules, beaucoup plus marqué même, et plus généralisé ; mais il n'avait pas reconnu qu'il correspondait à une surcharge glycogénique ; il l'a décrit sous le nom de « tuméfaction transparente », et considéré comme lié à une concentration moléculaire du sang. Nul doute, d'après la description qu'il en donne, qu'il ne s'agisse d'une modification identique à celle que nous avons obtenue et considérée comme étant en rapport avec une surcharge glycogénique.

Dans ces mêmes expériences, M. Gouget avait observé un cas de sclérose péri et intra-lobulaire légère, avec une disposition des travées hépatiques rappelant l'évolution nodulaire ; il s'agissait d'un lapin qui avait reçu 105 grammes d'urée en 37 jours.

Déjà en 1881, Lichtenstein, dans sa thèse, en étudiant

l'effet des injections d'urée sur le cœur, avait signalé incidemment l'existence d'une cirrhose très développée chez un lapin qui avait ingéré 135 grammes d'urée en six semaines. Plus récemment, en 1901, Aporti et Plancher, en étudiant l'action des injections d'urée sur le rein, signalaient, eux aussi, incidemment, l'existence d'une sclérose adulte assez accentuée chez un lapin qui avait reçu dans les veines 10 grammes d'urée en 8 jours.

Ces différents auteurs font tous de prudentes réserves sur le rôle qu'il convient d'attribuer aux injections d'urée dans la détermination de ces cirrhoses. Il semble certain que dans le cas d'Aporti et Plancher la cirrhose est purement accidentelle : des injections d'urée ne sauraient déterminer en huit jours la formation d'une sclérose adulte assez accentuée. Dans les autres cas, le rôle de l'urée est plus vraisemblable, sans pouvoir être affirmé. Nos expériences présentes ne sauraient ni confirmer ni infirmer les faits précédents, ayant été de beaucoup trop courte durée.

C. — *Les injections de sels d'ammoniaque* (carbonate ou chlorhydrate), à très petites doses, mais longtemps répétées, soit sous la peau, soit dans les veines, déterminent constamment l'état clair avec surcharge glycogénique des cellules hépatiques ; cette surcharge est tantôt généralisée à toutes les cellules, tantôt limitée à un certain nombre d'entre elles. Or on sait que le foie transforme l'ammoniaque en urée ; ici, l'hyperglycogénèse accompagne donc un hyperfonctionnement uréopoiétique. Ce fait, déjà connu des physiologistes (1), constitue une preuve de plus de la solidarité habituelle de toutes les fonctions du foie.

(1) RÖHMANN, KULZ, cités par PFLÜGER, in *Dict. de Physiolog.* de RICHET, article « Glycogène », p. 318.

D. — *Les injections de sels de potasse* (bicarbonate et chlorure) nous ont donné des résultats identiques : surcharge glycogénique plus ou moins considérable, assez légère dans un cas (cobaye 49) où les injections avaient été très espacées. Il semble donc probable que le foie exerce aussi, dans une certaine mesure du moins, son pouvoir antitoxique sur les sels de potasse.

Dans aucune de ces deux dernières séries d'expériences nous n'avons observé de cirrhose, même légère, du foie. Il est vrai que les injections n'ont pas été répétées plus de 56 jours au maximum, délai peut-être insuffisant pour obtenir l'apparition de sclérose.

CHAPITRE IV

ÉTUDE SYNTHÉTIQUE DES MODIFICATIONS DU FOIE CONSÉCUTIVES AUX ALTÉRATIONS RÉ- NALES

§ 1. — Exposé général des résultats expérimentaux.

L'ensemble des résultats expérimentaux que nous venons d'exposer peut se grouper et se résumer de la façon suivante :

A. — Dans une première série d'expériences, nous avons réalisé par de multiples procédés une **suppression brusque et complète des fonctions rénales**. Néphrectomie bilatérale, ligature des deux uretères, destruction des deux reins par cautérisations massives ou par injections intra-parenchymateuses de diverses substances caustiques : tels sont les différents procédés que nous avons employés. Au point de vue de leur retentissement sur le foie, ils nous ont donné des résultats si comparables que nous sommes parfaitement autorisé à attribuer à la seule suppression fonctionnelle des reins les modifications hépatiques constatées.

Parmi celles-ci, une des plus frappantes et des plus constantes est la *congestion*. Généralement intense, elle peut aller jusqu'à l'extravasation de globules rouges et même jusqu'à la production de petits foyers hémorragiques ; elle est habi-

tuellement généralisée à tous les vaisseaux, mais souvent elle présente un maximum d'intensité dans la zone centro-lobulaire.

Au milieu des globules rouges accumulés dans les capillaires ectasiés, il est très fréquent de trouver un nombre relativement grand de leucocytes polynucléaires, et plus rarement de mononucléaires.

Des *modifications cytologiques diverses* accompagnent toujours cette congestion ; elles revêtent différents aspects :

Un grand nombre de cellules, particulièrement celles de la zone périphérique du lobule, montrent seulement une condensation de leur protoplasma ; les granulations, plus volumineuses que d'ordinaire, masquent complètement le réticulum cytoplasmique et donnent à la cellule un aspect grumeleux.

D'autres cellules, et ce sont surtout celles de la zone moyenne ou de la zone centrale du lobule, présentent une vacuolisation de leur protoplasma ; les vacuoles, de dimensions inégales, de forme arrondie, polygonale ou polycyclique, remplissent quelquefois toute la cellule ; mais toujours le noyau reste intact.

Lorsque la congestion est très intense, les cellules hépatiques avoisinant les veines centro-lobulaires peuvent être comprimées entre les capillaires dilatés à l'extrême ; considérablement réduites de volume, elles montrent un protoplasma condensé, homogène, fortement acidophile, ne laissant plus distinguer ni réticulum ni granulations ; le noyau est souvent altéré.

Enfin dans quelques cas exceptionnels, un petit nombre de cellules hépatiques présentent un aspect tout diffé-

rent : elles sont augmentées de volume, leur noyau est normal, mais le protoplasma est constitué presque exclusivement par le réticulum ; les granulations sont très raréfiées et celles qui restent sont souvent agglomérées vers le pôle biliaire. Ce sont les cellules en « état clair ».

Ces divers aspects cytologiques répondent à des *modifications chimiques différentes* du contenu cellulaire :

La plus habituelle et la plus importante de ces modifications chimiques est la diminution du glycogène. Ce phénomène est précoce et constant, la disparition est souvent complète au moment de la mort de l'animal. C'est à cette disparition du glycogène que nous pensons pouvoir rapporter l'aspect grumeleux des cellules hépatiques : les mailles du réticulum étant vides, les granulations protoplasmiques semblent plus denses.

Les cellules en état clair que nous avons trouvées en petit nombre dans quelques-uns de nos foies doivent au contraire leur aspect à une distension des mailles du réticulum par une quantité exagérée de glycogène.

Quant aux cellules à protoplasma vacuolaire, elles sont tantôt remplies de graisse, tantôt elles ne laissent pas reconnaître la nature du contenu des vacuoles ; s'agit-il dans ces cas de lécithine, graisse labile qui aurait été dissoute par le chloroforme pendant l'inclusion de la pièce ? Comme nous l'avons dit, une recherche complémentaire s'impose à ce sujet. Ce qu'il faut signaler ici, c'est que la graisse ne se trouve jamais en abondance à la suite de néphrectomie ou de ligature urétérale double ; c'est cette substance au contraire qui remplit les vacuoles des cellules hépatiques chez les animaux succombant après cautérisations ou injections de caustiques dans les reins.

B. — **Le second groupe de nos expériences** comprend une série de faits assez disparates, mais qui ont tous pour résultat d'altérer les reins sans compromettre la vie, d'une façon immédiate du moins : en un mot, ils ont tous pour effet de réaliser un état d'**insuffisance rénale**. Maints procédés nous ont permis d'en varier les modes de production : ablation d'un rein, ligature d'un uretère, injection de paraffine dans les bassinets, cautérisation discrète ou injection intra-parenchymateuse de substances toxiques dans les deux reins.

Les modifications du foie obtenues ici diffèrent complètement des résultats du premier groupe d'expériences ; mais elles sont toujours semblables entre elles, quel que soit le procédé employé pour altérer le rein ; nous sommes donc autorisé à les attribuer vraisemblablement à l'auto-intoxication causée par l'insuffisance rénale. Cette manière de voir est d'ailleurs justifiée par ce fait que les injections intra-veineuses ou sous-cutanées d'urine ou de poisons urinaires déterminent du côté du foie des modifications identiques. Celles-ci consistent essentiellement en une modification spéciale de l'aspect des cellules hépatiques, liée à une surcharge glycogénique ; fréquemment, en outre, le foie est augmenté de volume : quelquefois il présente un début de sclérose.

L'hypertrophie du foie est fréquente ; elle peut même être assez considérable, puisque le foie peut atteindre plus de 5 0/0 du poids du corps (1) ; il est donc alors augmenté de

(1) Ce rapport est calculé vis-à-vis du poids du corps à la mort de l'animal ; en raison de l'amaigrissement survenu pendant le cours de

près du quart de son poids normal. Cette hypertrophie du foie n'est due ni à de la sclérose, ni à de la congestion, ni à une prolifération cellulaire (nous n'avons jamais observé de noyaux en division), mais exclusivement à une augmentation de volume des cellules hépatiques.

Cette *augmentation de volume des cellules* est un phénomène constant dans les cas qui nous occupent ; elle est tantôt généralisée, tantôt limitée à une zone des lobules, tantôt elle ne porte que sur un plus ou moins grand nombre de cellules disséminées dans les lobules.

Elle s'accompagne d'une *modification d'aspect spécial de la cellule* ; celle-ci est en « état clair », les granulations du protoplasma étant très raréfiées et les mailles du réticulum cytoplasmique distendues ; la substance qui remplit ces mailles est du *glycogène* ; cette substance se trouve ici *en quantité extrêmement abondante*. Par contre, sauf dans quelques cas exceptionnels, la graisse est en quantité très modérée.

Quant à la *sclérose*, nous l'avons vue apparaître fréquemment chez les animaux dont les lésions rénales, très profondes, duraient depuis plus de deux ou trois mois, quel qu'en ait été le mode de production : injections de paraffine dans les bassinets, cautérisations ou injections de substances caustiques dans le parenchyme rénal. Les injections intra-veineuses d'urine longtemps répétées ont donné des résultats identiques. Cette sclérose, qui faisait toujours défaut dans les expériences de plus courte durée, débute le plus souvent autour des espaces portes, par un épaiss-

l'expérience, il serait un peu moins élevés (4,5 0/0) vis-à-vis du poids initial,

sissement des parois des capillaires et par l'apparition de fibrilles de collagène entre ces parois et les travées de cellules hépatiques. Nous n'avons toutefois obtenu que des scléroses assez légères, nos expériences n'ayant sans doute pas été d'assez longue durée (cinq mois au maximum) pour lui permettre de se développer davantage.

§ 2. — **Interprétation de ces résultats.**

Tels sont, en résumé, les faits expérimentaux. Nous devons maintenant chercher à les interpréter, à trouver leur signification physio-pathologique. Nous envisagerons successivement à ce point de vue les modifications qui portent sur la cellule hépatique dans ses différentes fonctions, et celles qui portent sur le tissu conjunctivo-vasculaire du foie.

A. — De toutes les **modifications observées dans les cellules hépatiques**, la plus frappante et la plus importante assurément est la *variation de la quantité de glycogène*, variation qui tient sous sa dépendance les modifications d'aspect cytologique que nous avons décrites.

Constamment, chez les animaux qui succombent à la suppression plus ou moins complète des fonctions rénales, le glycogène hépatique a diminué dans des proportions colossales ; il n'en reste plus que des traces, souvent même sa disparition est complète.

Constamment au contraire, chez les animaux qui résistent à des lésions rénales moins destructives, le foie se montre gorgé d'une quantité considérable de glycogène.

A quoi sont dues ces variations de la teneur du foie en

glycogène ? La première explication qui se présente est la suivante :

On sait que le foie met en réserve les hydrates de carbone ingérés, il les accumule dans ses cellules sous forme de glycogène, et les laisse passer par petites quantités dans la circulation, au fur et à mesure des besoins de l'organisme. Or les animaux auxquels on a enlevé ou détruit les deux reins ne mangent généralement plus après l'opération, se trouvent donc en état d'inanition ; rien d'étonnant par conséquent à ce que les réserves glycogéniques du foie s'épuisent. Mais cette explication ne saurait suffire : nous avons vu en effet avec quelle rapidité le glycogène disparaissait du foie après néphrectomie double ; or les animaux opérés, restant immobiles dans leur cage, faisant donc un travail musculaire minime, devraient user peu de glycogène ; d'autre part, ils continuent souvent à manger presque jusqu'à leur mort, et plusieurs fois même nous avons encore trouvé quelques aliments dans l'estomac après la mort. Or bien des physiologistes ont noté que le glycogène ne disparaît que très lentement du foie de lapins mis à l'inanition complète ; récemment, M. Jomier retrouvait presque constamment de notables quantités de glycogène dans le foie de lapins soumis à un jeûne absolu depuis 7 jours. Au contraire, dans les cas qui nous occupent, c'est en quelques heures, en moins d'un jour, que le glycogène hépatique disparaît à peu près dans sa totalité. On voit donc que l'inanition ne saurait suffire à expliquer ce phénomène.

Dans l'autre groupe d'expériences au contraire, chez les animaux qui résistent, le glycogène se trouve constamment en quantité exagérée dans le foie. Nous n'avons pas fait de

dosages chimiques, mais nos examens histologiques, pratiqués toujours dans les mêmes conditions, avec la même technique, nous permettent d'affirmer avec certitude cette surcharge glycogénique ; la comparaison entre les foies dont les cellules hypertrophiées sont en état clair et les foies d'animaux témoins, soumis au même régime alimentaire depuis plusieurs jours et sacrifiés aux mêmes heures de la digestion, est des plus démonstratives. Sans doute les physiologistes ont montré combien peut varier la teneur du foie en glycogène chez des animaux qui paraissent se trouver dans des conditions physiologiques tout à fait semblables. Aussi ne pourrait-on rien conclure si l'on se basait sur un petit nombre de faits. Mais c'est avec une constance remarquable que nous avons trouvé cette accumulation glycogénique dans le foie de nos animaux opérés ; d'autre part, cet aspect de gonflement clair des cellules, qui est indiscutablement lié à la présence d'une quantité considérable de glycogène, ne se voit que rarement chez des animaux normaux ; jamais chez ceux-ci de telles cellules ne constituent la totalité ni même une grande partie des lobules, à moins que les animaux n'aient été soumis à un régime alimentaire spécial, composé presque exclusivement d'hydrates de carbone (1), ce qui n'était pas le cas dans nos expériences.

La réalité de la surcharge glycogénique dans le foie des animaux qui sont en état d'insuffisance rénale et qui résis-

(1) CHANTEMESSE et PODWYSSOTSKY, *Les processus généraux*, t. I, p. 220. — On y trouve une planche représentant des cellules hépatiques en surcharge graisseuse, chez un chien nourri d'hydrates de carbone (d'après Affanessieff).

tent à l'auto-intoxication, ne nous semble donc pas discutable, non plus que la disparition rapide de cette même substance chez les animaux qui succombent. Et ces variations ne peuvent trouver leur explication suffisante dans les différences d'alimentation ; celles-ci jouent assurément un rôle important, mais pas un rôle exclusif.

Il faut, pour résoudre la question, se rappeler la corrélation, le parallélisme, dont M. Roger a démontré l'existence, entre la fonction glycogénique et la fonction antitoxique du foie : « Un foie qui ne contient pas de glycogène n'agit pas sur les poisons que normalement il doit retenir et transformer ; mais vient-on à rendre au foie cette substance, on verra son action se manifester de nouveau. La corrélation qui existe entre ces deux fonctions nous apparaît encore dans les expériences où nous avons vu que l'excitation de la fonction glycogénique avait pour effet d'augmenter l'action du foie sur les alcaloïdes » (1).

Quelle est la nature intime de cette corrélation ? S'agit-il simplement d'un parallélisme entre les différentes activités fonctionnelles de la cellule hépatique ? Se produit-il une combinaison chimique entre le glycogène et les substances toxiques, comme M. Tanret, puis M. Roger l'ont réalisé *in vitro* ? On ne saurait encore trancher la question ; mais peu importe : il est indéniable que l'accumulation de glycogène correspond à une exagération des fonctions antitoxiques du foie, tandis que sa disparition correspond à l'anéantissement de ces fonctions.

Ainsi nous apparaît une explication très simple, très satisfaisante, et très justifiée, des faits observés :

(1) ROGER, *loc. cit.*, p. 222.

Dans les insuffisances rénales incomplètes, les substances toxiques retenues dans l'organisme nécessitent une exagération de la fonction antitoxique du foie pour les détruire ; cet organe répond à cette sollicitation et dans cette nécessité, accumule du glycogène dans ses cellules. Un fait nous autorise à invoquer cette explication pathogénique : c'est la reproduction des mêmes modifications hépatiques par injections intra-veineuses ou sous-cutanées d'urine ou de poisons urinaires (1).

Lorsque d'autre part on supprime complètement les fonctions rénales, l'intoxication est trop brutale, trop intense ; le foie épuise très vite sa provision de glycogène, et l'inanition plus ou moins complète dans laquelle se trouve le plus souvent l'animal opéré ne lui permet pas de réparer cette perte. Rapidement donc le pouvoir antitoxique du foie s'épuise, la mort survient. Parfois cependant, la persistance de quelques cellules hépatiques en état clair et surcharge glycogénique témoigne de l'effort qu'a fait le foie pour lutter contre l'intoxication.

Les autres modifications des cellules hépatiques le cèdent de beaucoup en importance et en fréquence à cette variation de teneur en glycogène.

La *graisse* varie relativement peu, et ses variations n'offrent aucun parallélisme avec celles du glycogène ; dans la majorité des cas, elles ne dépassent pas les limites physio-

(1) Ce même aspect cellulaire, avec surcharge glycogénique, a déjà été observé dans le foie des nouveau-nés par M. NATTAN-LARRIER (*Soc. de Biol.*, 27 juin 1903, p. 835), et dans le foie d'animaux atteints d'anémies expérimentales par M. RIBADEAU-DUMAS (*Ibid.*, p. 836).— Ces deux auteurs considèrent, eux aussi, cet état comme un indice de suractivité du foie.

logiques. Nous n'avons observé de surcharge graisseuse du foie que dans les expériences de destruction totale des deux reins, soit par cautérisations massives, soit par injections intra-parenchymateuses de substances caustiques ; lorsqu'on supprimait les fonctions rénales par néphrectomie ou ligature urétérale double, cette surcharge graisseuse n'apparaissait pas ; nous avons déjà signalé la possibilité de la présence, dans ces cas, de graisse labile, de lécithine, mais nous n'avons pas encore fait la preuve de cette présence.

Quoi qu'il en soit de ce point, quelle est la signification de l'accumulation graisseuse observée dans les conditions que nous venons de rappeler ? S'agit-il d'une dégénérescence des cellules ou d'une simple surcharge ? La présence de grosses gouttes isolées dans des vacuoles protoplasmiques, l'intégrité du noyau et du réseau cytoplasmique de la cellule font penser qu'il s'agit plutôt de surcharge que de dégénérescence à proprement parler. Mais à quoi correspond cette surcharge graisseuse ? On sait qu'on a voulu faire jouer un rôle à la graisse dans la fonction antitoxique du foie, de même qu'au glycogène. Mais la démonstration de ce rôle ne repose pas encore sur des bases solides, et il ne semble pas qu'on puisse établir quelque parallélisme à ce point de vue entre le foie et les glandes surrénales.

D'autre part, nous devons remarquer que parmi toutes nos expériences, les seules qui aient amené cette surcharge graisseuse du foie sont celles où les deux reins ont été nécrosés sous l'influence de brûlures ou de caustiques ; on peut donc se demander s'il ne s'agit pas d'un début de dégénérescence protoplasmique, liée à la production de sub-

stances toxiques dans le tissu rénal mortifié (1). Il nous semble impossible, à l'heure actuelle, de trancher cette question.

L'étude de la *fonction biliaire* des cellules hépatiques n'offre guère d'intérêt, du moins sans le secours des analyses chimiques. Le microscope en effet, ne nous a jamais montré de modifications d'aspect des canalicules ni des canaux biliaires, et d'ailleurs le contenu de la vésicule biliaire ne montrait pas non plus de modifications appréciables dans son aspect, sa couleur. Nous avons seulement signalé, avec une certaine fréquence, dans les foies en surcharge glyco-génique, l'accumulation des granulations protoplasmiques au pôle biliaire de la cellule ; ce fait tendrait à faire penser que la sécrétion biliaire devait être très active : ainsi marcheraient de pair toutes les fonctions de la cellule hépatique, exaltées simultanément dans la lutte contre l'intoxication chez les animaux en insuffisance rénale.

B. — Du côté du **tissu conjunctivo-vasculaire du foie**, les modifications observées sont tout aussi variables que celles des cellules hépatiques, suivant l'intensité des altérations rénales ; les fonctions rénales sont-elles supprimées brusquement par l'ablation ou la destruction complète des reins, c'est de la congestion que l'on observe du côté

(1) Nous ne voulons point parler ici de néphrotoxines, quoique MM. Albarran et Bernard aient obtenu des dégénérescences graisseuses du foie par ingestions de macérations de reins (*Arch. de méd. exp.*, janv. 1903, p. 16).

D'une part en effet, on ne sait si les cautérisations ou les injections de caustiques dans les reins ne détruisent pas ces substances ; et d'autre part, nous n'avons pas observé de dégénérescence graisseuse à la suite de la ligature double des urètres, opération qui cependant aurait dû donner naissance à ces néphrotoxines.

du foie ; sont-elles au contraire simplement troublées par des altérations moins étendues et moins profondes des reins, les cellules hépatiques réagissent seules pendant fort longtemps ; c'est au bout de deux ou trois mois seulement, que le tissu conjonctif du foie commence à son tour à subir les effets d'une auto-intoxication légère mais prolongée.

Nous avons à envisager successivement ces deux modes de réaction du tissu conjonctivo-vasculaire du foie.

La *congestion*, que nous avons notée chez tous les animaux succombant à la suppression totale des fonctions rénales, soit après néphrectomie, soit après ligature urétérale, soit après destruction des reins par cautérisations ou par injections de caustiques, peut s'expliquer aisément par les troubles de la circulation rénale et de l'élimination urinaire. Sa précocité d'une part (elle est déjà intense 6 heures après l'opération), et d'autre part la coexistence assez fréquente d'œdèmes et d'anasarque démontrent l'importance des conditions mécaniques qui la déterminent.

Cependant il est remarquable que la congestion prédomine habituellement dans deux organes, le foie et les glandes surrénales, dont les fonctions antitoxiques sont si importantes. On est donc en droit de se demander si cette congestion ne présenterait pas un certain rapport avec une suractivité fonctionnelle de ces glandes, suivant les lois bien connues de physiologie générale. Une démonstration expérimentale en a d'ailleurs été faite par M. Roger : chez la grenouille, par suite d'une disposition spéciale de l'appareil circulatoire, la ligature du pédicule rénal entraîne une suractivité considérable de la circulation hépatique : M. Roger a pu constater que dans ces conditions le pouvoir

antitoxique du foie sur les substances injectées dans la veine porte est très notablement accru.

En est-il de même chez d'autres espèces animales ? Le fait est vraisemblable, mais non démontré. En tous cas, si la congestion hépatique qui survient aussitôt après la suppression des fonctions rénales correspond tout d'abord à une suractivité fonctionnelle de la glande, il n'est pas douteux que cette suractivité est éphémère, et que très rapidement elle s'épuise, bientôt même les cellules hépatiques subissent des altérations du fait de la congestion exagérée : comprimées entre les capillaires ectasiés, elles se ratatinent, leur protoplasma se condense et devient acidophile, leur noyau s'altère : elles sont dès lors incapables assurément de toute activité fonctionnelle.

La congestion hépatique s'accompagne assez souvent, comme nous l'avons vu, d'un apport assez considérable de leucocytes polynucléaires dans les capillaires. La leucocytose dans le sang circulant a d'ailleurs déjà été notée par divers expérimentateurs, tout récemment encore par M. Ignatovsky (1), et semble bien indépendante de toute espèce d'infection ; on l'a en effet notée après les opérations pratiquées avec toutes les précautions de l'asepsie la plus minutieuse — et si l'on sait (2) que chez les animaux succombant à l'urémie expérimentale les microbes de l'intestin peuvent passer dans le sang, on sait aussi que cette septicémie ne se produit que très tardivement, pendant l'agonie ;

(1) IGNATOVSKY, *Journ. de Phys. et Path. gén.*, 15 nov. 1906, p. 1014.

(2) MONARI, Recherches bactériol. sur le sang des animaux dans l'urémie expérimentale. *Lo Sperimentale*, 1897, p. 259.

elle ne peut donc pas expliquer la leucocytose, beaucoup plus précoce. Une explication se présente : cette leucocytose ne traduirait-elle pas une suractivité des organes hématopoiétiques, en rapport avec leur fonction antitoxique ? Cette fonction est indiscutablement établie vis-à-vis des toxines microbiennes ; n'est-il pas vraisemblable de supposer qu'elle puisse aussi s'exercer vis-à-vis des toxines endogènes ?

Contrairement à la congestion que nous venons d'observer chez les animaux succombant rapidement à une suppression complète des fonctions rénales, la *sclérose* ne survient que dans les cas d'insuffisance rénale incomplète permettant une longue survie. La fréquence avec laquelle nous l'avons observée dans ces cas prouve bien qu'il ne saurait s'agir de scléroses accidentelles, indépendantes des lésions expérimentales des reins ; d'autre part, on ne peut pas davantage accuser les opérations elles-mêmes d'avoir provoqué directement la sclérose hépatique ; cette objection pourrait à la rigueur être soutenue dans les cas où nous avons injecté du chlorure de zinc dans les reins, en invoquant une diffusion possible de cette substance dans l'organisme ; mais on ne peut guère répéter cette même objection dans les cas de sclérose hépatique consécutive à des cautérisations du rein au thermo-cautère ; enfin et surtout l'apparition de sclérose du foie consécutivement à des injections intra-veineuses d'urine très longtemps prolongées ne saurait laisser subsister le moindre doute ; ce sont certainement les poisons urinaires retenus dans l'organisme qui provoquent à la longue l'hyperplasie du tissu conjonctif. Parmi ces poisons, quel est celui ou quels sont ceux qui agissent ? On ne sau-

rait répondre à l'heure actuelle ; rappelons seulement les scléroses du foie observées à la suite d'injections d'urée à hautes doses par Lichtenstein, et par M. Gouget. Nous n'en avons pas observées après des injections répétées de petites doses de sels d'ammoniaque ou de potasse.

Nous venons d'examiner successivement les différentes modifications hépatiques que nous avons obtenues au cours de nos diverses expériences, et nous avons discuté les interprétations physio-pathologiques qui nous semblent leur convenir. Cette étude nous permet de résumer de la façon suivante les modifications du foie consécutives aux altérations des reins :

Lorsque les fonctions rénales sont brusquement supprimées d'une façon complète, le foie essaye en vain de lutter contre l'auto-intoxication ; en même temps qu'une congestion intense s'y produit, sa réserve glycogénique s'épuise, et très vite sa fonction antitoxique est annihilée.

Lorsque les fonctions rénales sont moins profondément altérées et permettent la survie de l'animal, le foie présente, au contraire, une suractivité fonctionnelle très efficace dont témoignent sa surcharge en glycogène et quelquefois son hypertrophie.

Les données de la clinique et de l'anatomo-pathologie humaine sont encore trop peu nombreuses, trop peu précises, pour que nous puissions en terminant établir un parallèle entre elles et les résultats de l'expérimentation. C'est là une lacune que nous espérons pouvoir bientôt combler.

CONCLUSIONS

Les reins et le foie, principaux organes dépurateurs de l'organisme, sont étroitement liés par une synergie physiologique et une solidarité pathologique : on sait que l'insuffisance hépatique peut déterminer des altérations rénales ; l'expérimentation démontre qu'inversement l'insuffisance rénale peut provoquer des réactions et des altérations hépatiques.

En raison de sa fonction antitoxique, le foie, plus que tout autre organe, subit les effets de l'auto-intoxication qui résulte de l'insuffisance de la dépuration rénale.

I. — *La suppression brusque et complète des fonctions rénales*, quel qu'en soit le mécanisme producteur, provoque constamment les modifications suivantes du parenchyme hépatique :

Tout d'abord une *congestion* intense, généralisée, prédominant souvent dans la zone péri-sus-hépatique des lobules ;

En second lieu des *modifications cytologiques* diverses : aspect grumeleux, vacuolisation du protoplasma, avec ou sans surcharge graisseuse, atrophie par compression entre les capillaires ectasiés ;

Enfin et surtout une *disparition rapide et d'ordinaire*

complète du glycogène, disparition que ne peut expliquer à lui seul l'état d'inanition dans lequel se trouvent habituellement les animaux opérés.

II. — La suppression fonctionnelle d'un rein, les destructions partielles des deux reins, les néphrites, en un mot tous les *états d'insuffisance rénale* déterminent du côté du foie une modification cellulaire que nous avons décrite et désignée sous le nom d'*état clair avec surcharge glycogénique* : les cellules augmentent de volume, leurs granulations protoplasmiques se raréfient et les mailles de leur réticulum cytoplasmique sont distendues par une quantité exagérée de glycogène.

Cette même modification des cellules hépatiques s'observe après les injections intra-veineuses ou sous-cutanées d'urine, d'urée, de sels potassiques et ammoniacaux.

III. — *Lorsqu'elles se répètent ou prolongent leur action*, toutes ces causes finissent par produire une *sclérose* du foie à début péri-portal.

Etant donné le parallélisme admis, démontré entre les différentes fonctions du foie, notamment entre ses fonctions glycogénique et antitoxique, on peut déduire des faits expérimentaux les conclusions suivantes :

Chez les animaux qui succombent à la suppression des fonctions rénales, le foie a épuisé ses réserves de glycogène dans sa lutte contre l'intoxication, et son pouvoir antitoxique a été anéanti ;

Chez les animaux qui résistent à l'insuffisance rénale, le

foie est au contraire en surcharge glycogénique, en suractivité antitoxique ; à la longue il finit par se scléroser.

La clinique avait entrevu que les lésions rénales étaient susceptibles de retentir sur le foie, sans pouvoir en fournir une démonstration satisfaisante. Nos résultats expérimentaux apportent cette démonstration et permettent de proposer une explication pathogénique.

Vu :

Paris, 21 janvier 1907.

Le Président de la Thèse,

L. LANDOUZY.

Vu ,

Le Doyen,

M. DEBOVE.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,

L. LIARD.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	7
CHAPITRE PREMIER. — Exposé des travaux antérieurs	13
CHAPITRE II. — Technique	22
§ 1. — Technique opératoire	22
§ 2. — Technique histologique	24
CHAPITRE III. — Exposé analytique de nos recherches expé- rimentales.	27
§ 1. — Néphrectomies et ligatures d'uretères bilatérales.	27
§ 2. — Néphrectomies et ligatures d'uretères unilatérales	41
§ 3. — Injection de paraffine dans le bassin	48
§ 4. — Cautérisations des reins	54
§ 5. — Injections intra-parenchymateuses de substances causti- ques ou toxiques dans les reins.	67
§ 6. — Injections intra-veineuses et sous-cutanées d'urine et de divers poisons urinaires.	85
CHAPITRE IV. — Etude synthétique des modifications du foie consécutives aux altérations rénales.	100
§ 1. — Exposé général des résultats expérimentaux	100
§ 2. — Interprétation de ces résultats	105
CONCLUSIONS	117

PLANCHE I

FIG. 1. — Foie du lapin n° 10 (Ligature urétérale double) (fixation : liq. de Sauer. — Coloration : éosine-orange, hémateïne).

Les lobules montrent trois zones concentriques d'aspects différents :

A la périphérie, autour des espaces portes, les cellulés hépatiques ont conservé leur volume et leur aspect normaux.

Dans la zone moyenne des lobules, les cellules sont beaucoup plus pâles, leur protoplasma se colorant très faiblement.

Dans la zone centro-lobulaire, autour des veines sous-hépatiques, les cellules ont un protoplasma fortement acidophile, coloré en rose vif par l'éosine-orange.

FIG. 2. — Même coupe à un fort grossissement.

A gauche de la figure se trouve un espace porte, à droite une veine sus-hépatique.

On voit nettement les 3 zones de cellules, normales à gauche, en état clair avec conservation du réticulum cytoplasmique et quelques vacuoles dans la région moyenne, comprimée entre les capillaires dilatés, et présentant un protoplasma homogène et acidophile du côté de la veine sus-hépatique.

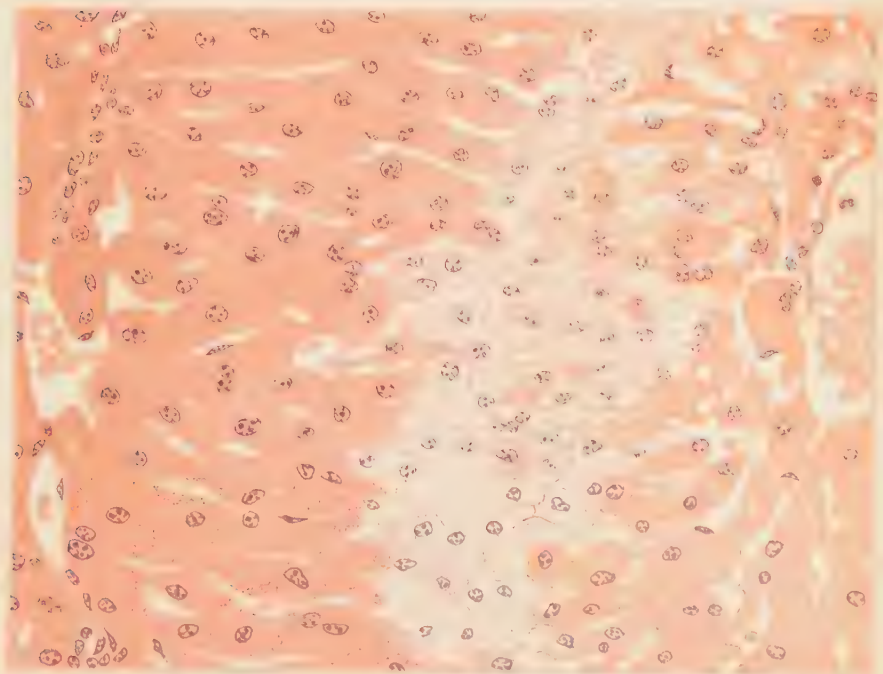
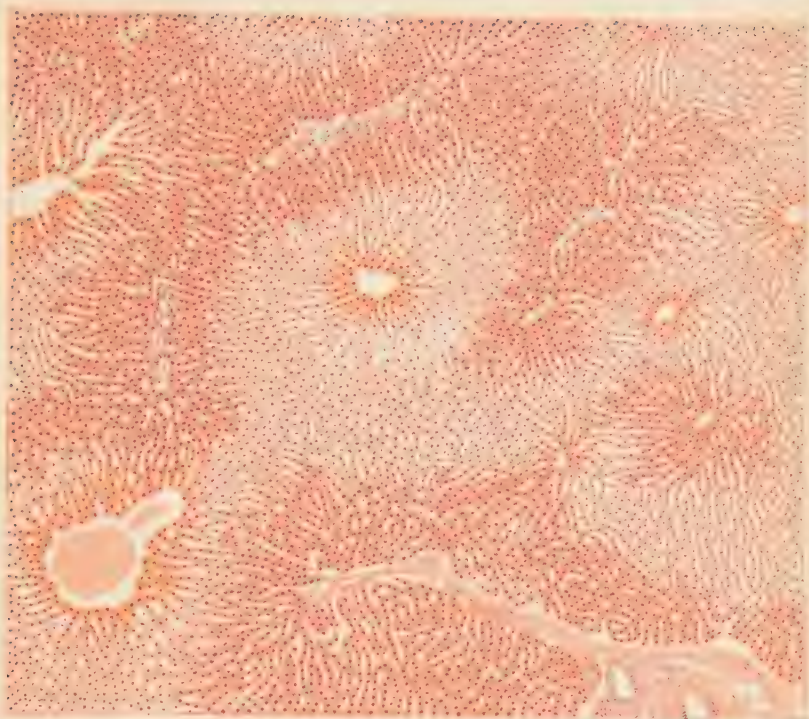


PLANCHE II

FIG. 1. — Foie du lapin n° 40 (Injections intra-veineuses d'urine) (fixation : liq. de Sauer. — Coloration : éosine-orange, hématoxyline).

Les cellules péri-sus-hépatiques ont conservé leur ordination et leur aspect normal.

Les cellules péri-portales sont en état clair, leur protoplasma semble avoir disparu.

FIG. 2. — Même coupe à un fort grossissement.

En haut, cellules hépatiques d'aspect normal.

En bas, cellules hépatiques en état clair ; on reconnaît la persistance du réticulum cytoplasmique, et l'agglomération des granulations protoplasmiques aux pôles biliaires des cellules.

FIG. 3. — Foie du même lapin (fixation : alcool, montage dans la gomme iodée).

Les cellules hépatiques péri-portales sont gorgées de glycogène. — Les cellules péri-sus-hépatiques ne contiennent qu'une quantité modérée de cette substance.

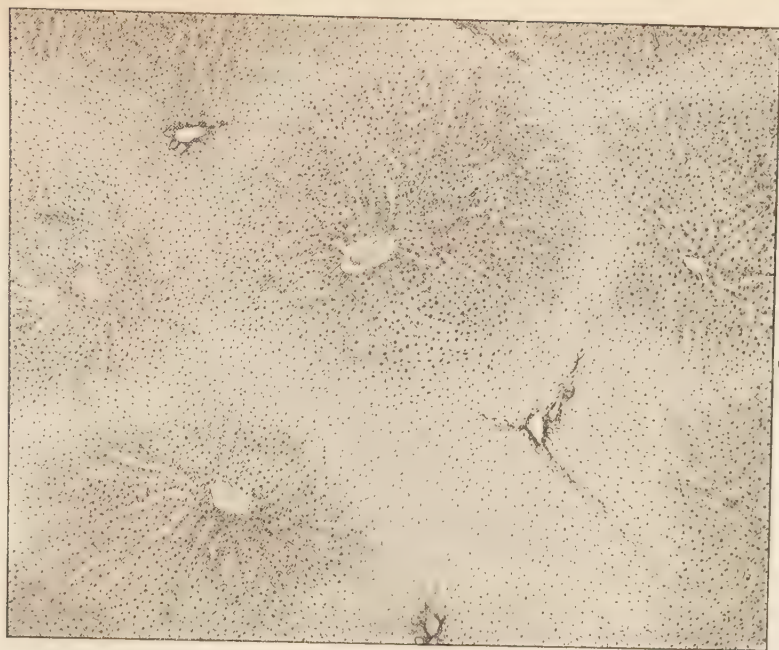


FIG. 1

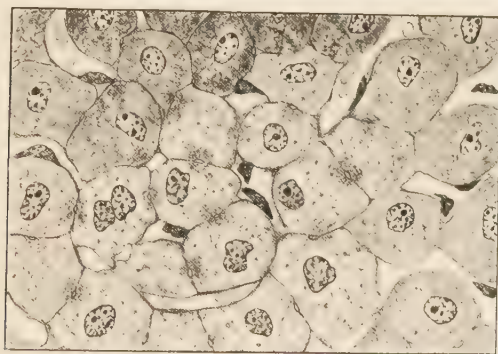


FIG. 2

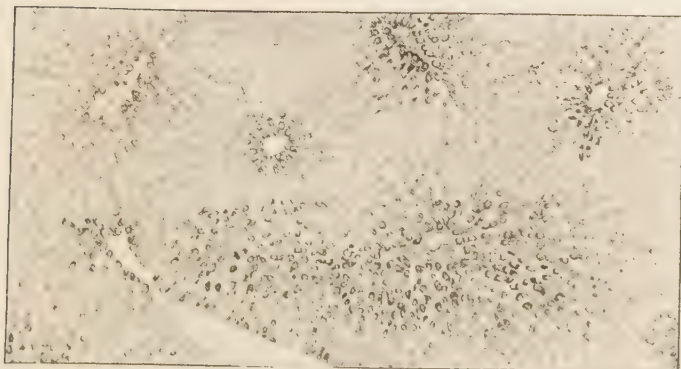


PLANCHE III

FIG. 1. — Foie du lapin n° 26 (Sclérose rénale consécutive à des cautérisations) (fixation : liq. de Sauer. — Coloration : hématoxyline-von Gieson).

Des vaisseaux sont remplis de sang, et on voit une sclérose assez marquée, bi-veineuse à prédominance péri-portale.

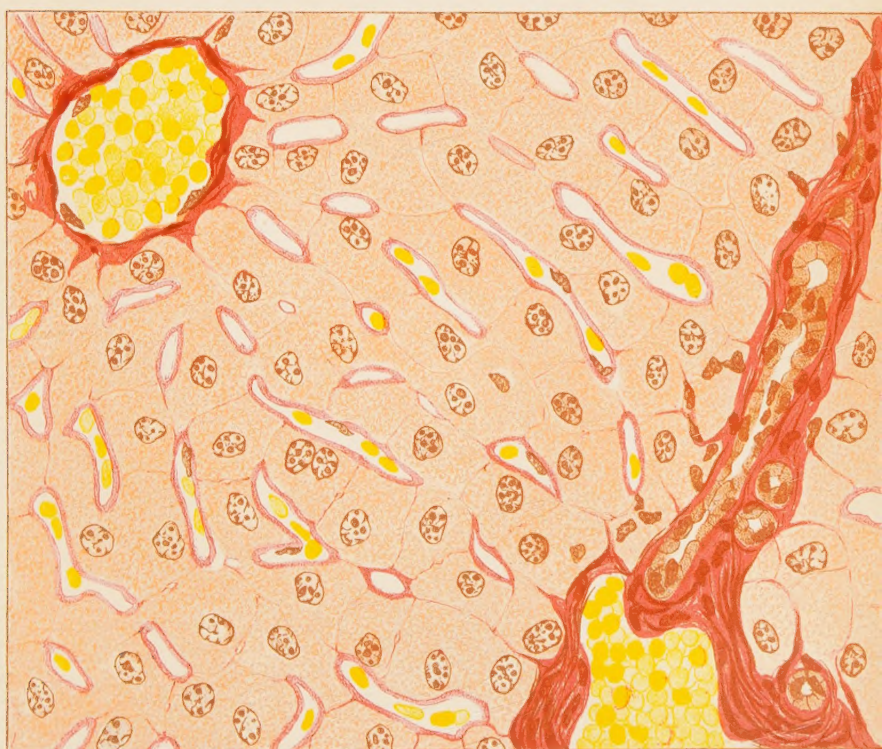
FIG. 2. — Même coupe à un fort grossissement.

On remarque ici l'épaississement considérable des parois des capillaires.

Fig. 1



Fig. 2



CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU DIAGNOSTIC ET DU TRAITEMENT
DES
PANCRÉATITES AIGUES

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen Professeurs	M. DEBOVE MM
Anatomie	POIRIER
Physiologie	CH. RICHET
Physique médicale	GARIEL
Chimie organique et chimie minérale	A. GAUTIER
Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD
Pathologie médicale	HUTINEL
	BRISSAUD
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE
Anatomie pathologique	CORNIL
Histologie	MATHIAS DUVAL
Opérations et appareils	SEGOND
Pharmacologie et matière médicale	G. POUCHET
Thérapeutique	GILBERT
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie	DEJERINE
Pathologie comparée et expérimentale	ROGER
	DEBOVE
Clinique médicale	LANDOUZY
	HAYEM
	DIEULAFOY
Clinique des maladies des enfants	GRANCHER
Clinique des maladies syphilitiques	GAUCHER
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	
Clinique des maladies du système nerveux	JOFFROY
	RAYMOND
	LE DENTU
Clinique chirurgicale	TERRIER
	BERGER
	RECLUS
Clinique ophthalmologique	DE LAPPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN
Clinique d'accouchements	PINARD
	BUDIN
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	ALBERT ROBIN

Agrégés en exercice

MM.	MM	MM	MM
AUVRAY	DESGREZ	LAUNOIS	POTOCKI
BALTHAZARD	DUPRÉ	LEGRY	PROUST
BEZANÇON	DUVAL	LEGUEU	RENON
BRANCÀ	FAURE	LEPAGE	RICHAUD
BRINDEAU	GOSSET	MACAIGNE	RIEFFEL, chef
BROCA ANDRÉ	GOUGET	MAILLARD	des trav. anat.
CARNOT	GUIART	MARION	TEISSIER
CLAUDE	JEANSELME	MAUCLAIRE	THIROLOIX
CUNEO	LABBÉ	MERY	VAQUEZ
DEMELIN	LANGLOIS	MORESTIN	WALLICH

Chef des travaux anatomiques : M. RIEFFEL, agrégé

Par délibération en date du 9 déc. 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.